

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolmitriptan Zentiva, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 2,5 mg zolmitryptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 2,5 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Biała do białawej, okrągła, płaska ze ściętą krawędzią niepowlekana tabletki o średnicy $6,4 \pm 0,3$ mm z wytłoczonym „2,5” po jednej stronie oraz gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva jest wskazany do leczenia ostrego napadu migrenowego bólu głowy z aurą lub bez aury.

Produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva nie jest wskazany w zapobieganiu migrenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Zalecana dawka wynosi 2,5 mg zolmitryptanu. Zaleca się, aby produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva przyjąć tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, jednakże jest on również skuteczny, jeżeli zostanie zażyty w późniejszym stadium.

Jeżeli w ciągu 24 godzin od przyjęcia pierwszej dawki, objawy migreny utrzymują się lub występuje nawrót objawów migreny, można przyjąć drugą dawkę. Druga dawka może być zastosowana nie wcześniej niż po upływie dwóch godzin od zażycia pierwszej dawki. Jeśli pacjent nie reaguje na pierwszą dawkę, jest mało prawdopodobne, aby w tym samym napadzie migreny druga dawka przyniosła korzyść.

Jeśli pacjent ocenia, że dawka 2,5 mg zolmitryptanu nie przynosi zadawalającej poprawy, w kolejnych napadach można rozważyć podanie 5 mg zolmitryptanu.

Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 10 mg. Nie należy przyjmować więcej niż dwóch dawek w ciągu 24 godzin.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm zolmitryptanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg zolmitryptanu. Jednakże u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Interakcje powodujące konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 4.5)

U pacjentów stosujących produkty lecznicze z grupy inhibitorów MAO-A maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg.

U pacjentów stosujących cymetydynę maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg zolmitryptanu.

U pacjentów stosujących specyficzne inhibitory CYP 1A2, takie jak fluwoksamina i chinolony (np. cyprofloksacyna) maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg zolmitryptanu.

Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności zolmitryptanu u dzieci. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva u dzieci.

Młodzież (w wieku 12-17 lat)

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, nie wykazano skuteczności stosowania zolmitryptanu. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva u młodzieży.

Sposób podawania:

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej nie musi być popijana; tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej szybko rozpuszcza się po umieszczeniu na języku i jest połykana ze śliną pacjenta. Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana w sytuacjach gdy nie są dostępne napoje.

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być również odpowiednie dla pacjentów, którzy mają nudności i przez to w trakcie napadu migreny nie są w stanie pić oraz dla pacjentów, którzy nie lubią połykać zwykłych tabletek. Jednakże może wystąpić opóźnienie wchłaniania zolmitryptanu z tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, co może opóźnić początek jego działania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu.
- Zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca w wywiadzie.
- Pacjenci z objawami wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca.
- Skurcz naczyń wieńcowych, dławica Prinzmetala.

- Choroba naczyń obwodowych.
- Incydent naczyniowo-mózgowy (CVA – *ang. cerebrovascular accident*) lub napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA – *ang. transient ischaemic attack*) w wywiadzie.
- Jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem) lub z innymi agonistami receptora 5-HT_{1B/1D} (np. sumatryptanem, naratryptanem).
- Klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zolmitriptan Zentiva należy stosować tylko wtedy, gdy zostanie potwierdzone rozpoznanie migreny. Tak samo, jak w przypadku innych terapii ostrej postaci migreny, przed rozpoczęciem leczenia bólów głowy u pacjentów, u których wcześniej nie zdiagnozowano migreny, oraz u pacjentów z rozpoznaną migreną, którzy mają nietypowe objawy podmiotowe, należy zachować ostrożność celem wykluczenia innych potencjalnie ciężkich chorób neurologicznych. Produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva nie jest wskazany w leczeniu migreny porażennej, podstawnej lub ocznej.

U pacjentów leczonych agonistami 5-HT_{1B/1D} obserwowano: krwotoki mózgowo, krwotoki podpajęczynówkowe, udary i inne zdarzenia naczyniowo-mózgowe. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z migreną są częściej narażeni na występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych.

Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z objawami zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a lub arytmiami powiązаныmi z występowaniem dodatkowych szlaków przewodzenia.

Po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak po zażyciu innych produktów leczniczych z grupy agonistów 5-HT_{1B/1D}, bardzo rzadko obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego. U pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (np. palących, z nadciśnieniem, hiperlipidemią, cukrzycą, czynnikami dziedzicznymi), przed zastosowaniem produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva należy uprzednio wykonać badania wykluczające choroby układu krążenia (patrz punkt 4.3). Należy zwrócić szczególną uwagę na kobiety w wieku pomenopauzalnym oraz mężczyzn w wieku powyżej 40 lat z tymi czynnikami ryzyka. Niekiedy, mimo przeprowadzonych badań nie udaje się wykryć istniejących chorób serca. Bardzo rzadko notowano ciężkie zaburzenia pracy serca u pacjentów, u których przed zastosowaniem tego produktu leczniczego w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych.

Po podaniu zolmitryptanu, podobnie jak w przypadku innych agonistów 5-HT_{1B/1D}, opisywano występowanie uczucia ciężkości, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt 4.8). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy przerwać stosowanie zolmitryptanu do czasu wykonania odpowiednich badań.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów 5-HT_{1B/1D} opisywano przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego w krążeniu obwodowym, zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u pacjentów, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko zwiększenie ciśnienia tętniczego było powiązane ze zdarzeniami istotnymi klinicznie. Nie należy podawać większych dawek zolmitryptanu.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów 5-HT_{1B/1D}, u pacjentów otrzymujących zolmitriptan opisywano rzadko przypadki występowania reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych.

Nadmierne stosowanie któregośkolwiek z przeciwmigrenowych produktów leczniczych może prowadzić do nasilenia bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien odstawić ten produkt leczniczy i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania

produktów leczniczych przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania przeciwmigrenowych produktów leczniczych.

Podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) i inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) był obserwowany zespół serotoninowy. Zespół serotoninowy jest stanem zagrożenia życia i może obejmować objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: zmiany stanu psychicznego (pobudzenie, halucynacje, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (tachykardia, zmienne ciśnienie tętnicze, hipertermia), zaburzenia neurologiczne układu mięśniowo-szkieletowego (wzmożenie odruchów, brak koordynacji ruchowej) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka). Podczas jednoczesnego stosowania zolmitryptanu i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRIs) lub inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) niezbędna jest wnikliwa obserwacja pacjentów, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawek (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania tryptanów oraz preparatów ziołowych, zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), działania niepożądane mogą być częstsze.

Zolmitryptan, gdy podawany jest w postaci zwykłych tabletek doustnych, zastosowany w czasie trwania aury, nie wykazywał działania zapobiegającego migrenowemu bólowi głowy i dlatego też produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva należy stosować w fazie migrenowego bólu głowy.

Zolmitriptan Zentiva zawiera aspartam (E951). Aspartam zawiera źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas przeprowadzonych badań interakcji nie stwierdzono, aby jednoczesne zastosowanie produktów leczniczych takich jak kofeina, ergotamina, dihydroergotamina, paracetamol, metoklopramid, pizotyfen, fluoksetyna, ryfampicyna i propranolol miało istotny wpływ na zmiany farmakokinetyki zolmitryptanu oraz jego aktywnego metabolitu.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u zdrowych ochotników można sądzić, że nie zachodzą farmakokinetyczne lub znaczące klinicznie interakcje między zolmitryptanem a ergotaminą. Jednak teoretycznie istnieje możliwe zwiększenie ryzyka skurczu naczyń wieńcowych i dlatego jednoczesne ich stosowanie jest przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie zolmitryptanu po upływie co najmniej 24 godzin od zastosowania produktów leczniczych zawierających ergotaminę oraz zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od zastosowania zolmitryptanu do zażycia jakichkolwiek produktów leczniczych zawierających ergotaminę (patrz punkt 4.3).

Po podaniu moklobemidu - selektywnego inhibitora MAO-A, występuje niewielkie zwiększenie (o 26%) powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) dla zolmitryptanu i 3-krotne zwiększenie AUC dla aktywnego metabolitu. Dlatego też, jeżeli pacjent jednocześnie stosuje inhibitory MAO-A maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg zolmitryptanu. Jeśli stosowane dawki moklobemidu są większe niż 150 mg dwa razy na dobę, nie należy stosować tych produktów leczniczych jednocześnie.

Po podaniu cymetydyny, ogólnego inhibitora cytochromu P-450, okres półtrwania zolmitryptanu zwiększył się o 44%, a wartość powierzchni pola pod krzywą (AUC) zolmitryptanu zwiększyła się o 48%. Jednocześnie okres półtrwania i wartość powierzchni pola pod krzywą (AUC) aktywnego, N-demetylowanego metabolitu zolmitryptanu (183C91) uległy podwojeniu. Jeżeli pacjent stosuje cymetydynę, maksymalna zalecana dawka dobową zolmitryptanu wynosi 5 mg. Biorąc pod uwagę całościowe dane dotyczące profilu interakcji, nie można wykluczyć interakcji zolmitryptanu z inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, należącego do układu izoenzymów cytochromu P-450. Dlatego

też, zaleca się podobne zmniejszenie dawki substancji takich, jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (np. cyprofloksacyna).

Selegilina (inhibitor MAO-B) oraz fluoksetyna (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI) nie powodują żadnych interakcji farmakokinetycznych z zolmitryptanem. Jednakże pojawiły się pojedyncze doniesienia opisujące pacjentów z objawami podobnymi do zespołu serotoninowego (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) obserwowanymi podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}, zolmitryptan może opóźnić wchłanianie innych produktów leczniczych. Należy unikać jednoczesnego zastosowania innych agonistów 5-HT_{1B/1D} w ciągu 24 godzin od przyjęcia zolmitryptanu. Podobnie, należy unikać przyjmowania zolmitryptanu w ciągu 24 godzin od podania innego agonisty 5-HT_{1B/1D}.

Podobnie, jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy agonistów 5-HT_{1B/1D}, istnieje potencjalne ryzyko dynamicznych interakcji podczas jednoczesnego zastosowania zolmitryptanu z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), co może powodować nasilenie działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego, teratogenego działania produktu leczniczego. Jednak wyniki niektórych badań na zwierzętach dotyczących embriotoksyczności wskazują na zaburzenia żywotności zarodka. Zastosowanie zolmitryptanu w okresie ciąży może być brane pod uwagę tylko wtedy, gdy w opinii lekarza spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że zolmitryptan przenika do mleka zwierząt. Brak danych dotyczących przenikania zolmitryptanu do mleka kobiecego. Dlatego też zaleca się szczególną ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego Zolmitriptan Zentiva u kobiet karmiących piersią. Po zastosowaniu tego produktu leczniczego zaleca się przerwanie karmienia piersią na 24 godziny, aby zminimalizować ekspozycję niemowlęcia.

Płodność

Brak danych wskazujących, że zolmitryptan może wpływać na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zolmitriptan Zentiva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przeprowadzonych badaniach na małej grupie zdrowych osób, po zastosowaniu dawki nie większej niż 20 mg zolmitryptanu nie stwierdzono istotnego pogorszenia sprawności psychofizycznej. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów wykonujących czynności złożone (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn), ponieważ podczas napadu migreny może pojawić się senność oraz inne objawy podmiotowe.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane zwykle są przemijające, mają tendencję do występowania w ciągu 4 godzin od zażycia produktu leczniczego, ich częstość nie zwiększa się po zastosowaniu kolejnych dawek i ustępują samoistnie, bez dodatkowego leczenia.

Poniższe określenia odnoszą się do częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, Reakcje nadwrażliwości w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Nieprawidłowości lub zaburzenia czucia Zawroty głowy Bóle głowy Przeczulica Parestezje Senność Uczucie gorąca
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Skurcz naczyń wieńcowych Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Nieznaczny wzrost ciśnienia krwi Przemijające zwiększenie ciśnienia krwi
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha Suchość w jamie ustnej Nudności Wymioty Utrudnione przetykanie
	Bardzo rzadko	Zawał lub martwica jelit Epizody niedokrwienne jelit, które mogą występować jako krwawa biegunka lub ból brzucha Niedokrwienne zapalenie jelita grubego Zawał śledziony
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Oslabienie mięśni Bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Wielomocz Zwiększenie częstości oddawania moczu
	Bardzo rzadko	Parcie na pęcherz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Oslabienie Uczucie ciężkości, napięcia, bólu lub ucisku w okolicy gardła, szyi, w obrębie kończyn lub w klatce piersiowej

Niektóre objawy podmiotowe mogą być częścią samego napadu migreny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników po przyjęciu doustnie pojedynczej dawki 50 mg zolmitryptanu obserwowano uspokojenie.

Okres półtrwania w fazie eliminacji zolmitryptanu wynosi od 2,5 do 3 godzin (patrz punkt 5.2). Dlatego też pacjentów, którzy przedawkowali produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva należy obserwować co najmniej przez 15 godzin od zażycia produktu leczniczego lub do czasu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania.

Nie jest znane specyficzne antidotum zolmitryptanu. W przypadkach ciężkich zatruc wskazanym jest leczenie na oddziale intensywnej terapii w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych, odpowiedniego utlenowania krwi i wentylacji oraz monitorowanie i wspomaganie układu krążenia.

Nie jest znany wpływ hemodializy lub dializy otrzewnowej na stężenie zolmitryptanu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; leki przeciwmigrenowe, Selektywni agonści receptora serotoninowego (5-HT₁)
Kod ATC: N02CC03

Wykazano, że zolmitryptan jest selektywnym agonistą ludzkich, rekombinowanych naczyniowych podtypów receptorów 5-HT_{1B} oraz 5-HT_{1D}. Zolmitryptan jest agonistą i wykazuje duże powinowactwo do receptora 5-HT_{1B/1D} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A}. Zolmitryptan nie wykazuje znaczącego powinowactwa (jak zmierzono w testach wiązania radioliganda) lub farmakologicznej aktywności w stosunku do innych podtypów receptorów 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) lub do receptorów adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych lub dopaminergicznych.

W modelach zwierzęcych, podawanie zolmitryptanu powoduje zwężenie naczyń w układzie krążenia tętnic szyjnych. Ponadto, badania eksperymentalne na zwierzętach wskazują na możliwość hamowania przez zolmitryptan aktywności ośrodkowego jak i obwodowego nerwu trójdzielnego z hamowaniem uwalniania neuropeptydu (peptyd związany z genem kalcytoniny [CGRP, *ang. calcitonin gene related peptide*], wazoaktywny peptyd jelitowy [VIP, *ang. vasoactive intestinal peptide*] i substancja P).

W badaniach klinicznych z zolmitryptanem w postaci zwykłych tabletek początek działania jest widoczny po jednej godzinie, a wyraźne zwiększenie skuteczności działania obserwowano

w przedziale od 2 do 4 godzin, w przypadku bólu głowy i innych objawów migreny, takich jak nudności, światłowstręt i dźwiękowstręt (fonofobia).

Jeśli zolmitryptan jest podawany w postaci zwykłych tabletek jest niezmiennie skuteczny w migrenie z aurą lub bez aury oraz w migrenie związanej z menstruacją. Zolmitryptan, gdy podawany jest w postaci zwykłych tabletek doustnych, zastosowany w czasie trwania aury, nie wykazywał działania zapobiegającego migrenowemu bólowi głowy i dlatego też produkt leczniczy Zolmitriptan Zentiva należy stosować w fazie migrenowego bólu głowy.

Jedno kontrolowane badanie kliniczne z udziałem 696 nastolatków nie wykazało przewagi tabletek zolmitryptanu w dawkach 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg nad placebo. Skuteczność nie została udowodniona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zolmitryptan w postaci zwykłych tabletek podany doustnie u człowieka jest szybko i dobrze (co najmniej w 64%) wchłaniany z przewodu pokarmowego. Przeciętna bezwzględna biodostępność związku wyjściowego wynosi około 40%. W badaniach na zwierzętach wykazano, że aktywny metabolit (183C91 N-demetylowany metabolit) jest również agonistą receptora 5-HT_{1B/1D}, a jego działanie jest od 2 do 6 razy silniejsze niż działanie zolmitryptanu.

U zdrowych osobników po podaniu pojedynczej dawki stężenie maksymalne (C_{max}) oraz powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zolmitryptanu i jego aktywnego N-demetylowanego metabolitu są wprost proporcjonalne dla dawek w przedziale od 2,5 mg do 50 mg. U zdrowych ochotników wchłanianie zolmitryptanu jest szybkie i w ciągu 1 godziny osiąga 75% C_{max} . Osiągnięte w osoczu stężenie utrzymuje się w przybliżeniu na tym poziomie od 4 do 5 godzin po zastosowaniu. Spożyty posiłek nie ma wpływu na wchłanianie zolmitryptanu. Nie stwierdzono kumulacji zolmitryptanu po podaniu dawek wielokrotnych. Stężenie osoczowe zolmitryptanu i jego metabolitów jest niższe w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu produktu leczniczego podczas migreny w porównaniu z okresem bez migreny, co sugeruje zmniejszone wchłanianie zgodne z opóźnieniem opróżniania żołądka z treści pokarmowej, obserwowane podczas ataku migreny.

Zolmitryptan jest metabolizowany głównie w wątrobie, a jego metabolity są wydalane przez nerki. Trzy główne metabolity to: kwas indoliloctowy (główny metabolit w osoczu i w moczu) oraz pochodne N-tlenkowa i N-demetylowa. Jedynym aktywnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa. Stężenie tego metabolitu w osoczu osiąga w przybliżeniu połowę wartości stężenia związku wyjściowego. Można przypuszczać, że ma to wpływ na działanie terapeutyczne zolmitryptanu. Ponad 60% pojedynczej doustnej dawki jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitu – kwasu indoliloctowego), a około 30% z kałem, głównie w postaci niezmienionej.

Badanie przeprowadzone w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę zolmitryptanu wykazało, że wartości AUC i C_{max} zwiększają się odpowiednio o 94% i 50% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz odpowiednio o 226% i 47% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników. Ekspozycja na metabolity, w tym także na aktywny metabolit, była zmniejszona. Dla aktywnego metabolitu 183C91 wartości AUC i C_{max} były zmniejszone odpowiednio o 33% i 44% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz odpowiednio o 82% i 90% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Okres półtrwania zolmitryptanu w osoczu ($t_{1/2}$) wyniósł 4,7 godziny u zdrowych ochotników, 7,3 godziny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i 12 godzin u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Odpowiednie wartości $t_{1/2}$ dla aktywnego metabolitu 183C91 wynosiły odpowiednio 5,7 godziny, 7,5 godziny oraz 7,8 godziny.

Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens osoczowy wynosi około 10 ml/min/kg masy ciała, z czego jedną czwartą stanowi klirens nerkowy. Ponieważ klirens nerkowy jest większy niż wskaźnik filtracji kłębuszkowej, można wnioskować, że wydalanie następuje również w wyniku wydzielania kanalikowego. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 2,4 l/kg masy ciała. Zolmitryptan i pochodna N-demetylowa w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 25%). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji zolmitryptanu wynosi od 2,5 do 3 godzin. Wartości okresów półtrwania metabolitów zolmitryptanu są podobne, co sugeruje wydalanie ograniczone szybkością ich tworzenia.

U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy zolmitryptanu i wszystkich jego metabolitów jest mniejszy (7–8-krotnie) w porównaniu z odpowiednimi wartościami u zdrowych ludzi, chociaż powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) związku wyjściowego i aktywnego metabolitu były tylko nieznacznie zwiększone (odpowiednio o 16% i 35%) z wydłużonym okresem półtrwania o godzinę do wartości od 3 do 3,5 godziny. Te parametry mieszczą się w zakresie zmian obserwowanych u zdrowych ochotników.

Farmakokinetyka zolmitryptanu u zdrowych osób w wieku podeszłym była podobna do farmakokinetyki u zdrowych, młodych ochotników.

Wykazano biorównoważność tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej ze zwykłymi tabletkami w zakresie AUC oraz C_{max} dla zolmitryptanu i jego aktywnego metabolitu 183C91. Dane pochodzące z farmakologii klinicznej wskazują, że t_{max} dla zolmitryptanu może występować później dla tabletki rozpadającej się w jamie ustnej (zakres 0,6 do 5 godz., mediana 3 godz.) w porównaniu ze zwykłą tabletką (zakres 0,5 do 3 godz., mediana 1,5 godz.). T_{max} aktywnego metabolitu był podobny dla obu postaci farmaceutycznych (mediana 3 godz.).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych po podaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych, działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia większego niż maksymalna ekspozycja u człowieka.

Wyniki z badań genotoksyczności wykonywanych *in vitro* i *in vivo* pokazują, że nie należy spodziewać się genotoksycznego wpływu zolmitryptanu w warunkach stosowania klinicznego.

Nie stwierdzono nowotworów odpowiednich do stosowania klinicznego w badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}, zolmitryptan wiąże się z melaniną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Aspartam (E 951)

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Aromat pomarańczowy (zawierający substancje aromatyzujące identyczne z naturalnymi, środek aromatyzujący, naturalne substancje aromatyzujące, maltodekstrynę (kukurydzianą), gumę arabską, kwas askorbowy (E 300) i butylohydroksyanizol (E 320)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 2 tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22029

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.08.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO