

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitryptanu.

Substancja pomocnicza:

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 8 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie o średnicy 9,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych napadów migreny z aurą lub bez aury.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla dawek niemożliwych do osiągnięcia przy pomocy tej mocy, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Zalecana dawka zolmitryptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg.

Zaleca się, aby zolmitryptan zażyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie.

Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek z płynem; tabletka rozpuszcza się na języku i jest połykana ze śliną.

Ta postać może być stosowana w razie, gdy płyny nie są dostępne lub w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spowolnionego wchłaniania zolmitryptanu z tabletek ulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania leku.

Opakowanie blistrowe należy otworzyć poprzez usunięcie folii (tabletek nie należy wyciskać z folii). Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie zostanie ona rozpuszczona, a następnie połknięta ze śliną.

Jeśli w ciągu 24 godzin od zażycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować drugą dawkę leku. Jeśli występuje konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zażycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie.

Jeżeli pacjent nie odniesie korzyści po zażyciu dawki 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podaniem zolmitryptanu w dawce 5 mg.

Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 10 mg. Nie więcej niż 2 dawki zolmitryptanu mogą być przyjęte w okresie 24 godzin.

Zolmitryptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migreny.

Stosowanie u dzieci (w wieku poniżej 12 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność zolmitryptanu w tabletkach u pacjentów pediatrycznych nie były oceniane. Dlatego nie zaleca się stosowania zolmitryptanu u dzieci.

Stosowanie u młodzieży (w wieku 12-17 lat)

Skuteczność zolmitryptanu w tabletkach nie została wykazana podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów w wieku 12-17 lat. Dlatego też nie zaleca się stosowania zolmitryptanu u pacjentów w wieku 12-17 lat.

Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zolmitryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie były oceniane. Nie zaleca się stosowania zolmitryptanu u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewielką do umiarkowanej niewydolnością wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednakże w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 5 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (Patrz punkt 4.3 i 5.2).

Interakcje z innymi lekami wymagające dostosowania dawki (patrz punkt 4.5)

U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO-A) maksymalna dawka zalecana to 5 mg zolmitryptanu na dobę. U pacjentów leczonych cymetydyną maksymalna zalecana dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę.

U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takimi jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (na przykład cyprofloksacyna), zalecana maksymalna dawka zolmitryptanu wynosi 5 mg na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne i nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Ta grupa związków (agoniści receptora 5HT_{1B/1D}) powoduje skurcz naczyń wieńcowych, dlatego w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą wieńcową. Dlatego też nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwinną serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetala), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokrwiennej serca.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (włącznie z metysergidem), z sumatryptanem, naratryptanem oraz z innymi agonistami receptorów 5HT_{1B/1D} (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z udarem naczyniowym mózgu (CVA) lub z napadami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie.

Zolmitryptan jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zolmitryptan powinien być stosowany tylko w razie jednoznacznego rozpoznania migreny. Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w napadach migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny i u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, u których ból przebiega z nietypowymi objawami, należy rozważyć inne ciężkie schorzenia neurologiczne. Zolmitryptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub oftalmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT_{1B/1D} występuje zwiększone ryzyko udaru i innych zaburzeń mózgowo-naczyniowych.

Należy zauważyć, że pacjenci z migrenami mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia incydentów mózgowo-naczyniowych.

Nie należy stosować zolmitryptanu u pacjentów z objawowym zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a lub zaburzeniami rytmu serca związanymi z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia w mięśniu sercowym.

W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak po zażyciu innych leków z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego. Produkt leczniczy Zolmiles nie powinien być podawany pacjentom, u których istnieją czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających chorobę układu krążenia (patrz punkt 4.3.). Zalecenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami pomimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokrwinną chorobą serca, daje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zaburzenia pracy serca u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych.

Po zastosowaniu zolmitryptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych leków z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, opisywano występowanie uczucia ciężaru, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy odstawić zolmitryptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań.

Podobnie jak inne leki z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D}, zolmitryptan może powodować przemijający wzrost ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniczego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitryptanu nie powinno zostać przekroczone.

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Zespół serotoninowy (obejmujący zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) obserwowano w następstwie jednoczesnego przyjmowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Tego typu reakcje mogą być ciężkie. Jeżeli jednoczesne stosowanie zolmitryptanu i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub dodawania innego leku serotoninergicznego (patrz punkt 4.5).

Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może nasilać bóle głowy. Jeżeli taki stan wystąpi lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużycia leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych.

Lek zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Lek może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne obejmowały jednoczesne stosowanie zolmitryptanu z kofeiną, ergotaminą, dihydroergotaminą, paracetamolem, metoklopramidem, pizotyfenem, fluoksetyną, ryfampicyną i propranololem i nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce zolmitryptanu lub jego czynnych metabolitów.

Na podstawie wyników badań uzyskanych od zdrowych ochotników można sądzić, że nie zachodzą znaczące farmakokinetycznie lub klinicznie interakcje pomiędzy zolmitryptanem, a ergotaminą. Możliwe jest teoretyczne ryzyko skurczu naczyń wieńcowych po jednoczesnym zastosowaniu zolmitryptanu i dlatego nie należy jednocześnie stosować tych leków. Zaleca się odczekać co najmniej 24 godziny po zastosowaniu produktów zawierających ergotaminę przed podaniem zolmitryptanu. Zaleca się także zachowanie co najmniej 6-godzinnej przerwy od zastosowania zolmitryptanu do zażycia produktów zawierających ergotaminę (patrz punkt 4.3.).

Po podaniu moklobemidu, specyficznego inhibitora MAO-A, występuje niewielkie zwiększenie (o 26%) powierzchni pola pod krzywą AUC dla zolmitryptanu i 3-krotne zwiększenie AUC dla czynnego metabolitu. Dlatego, zaleca się u pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory MAO-A maksymalną dawkę zolmitryptanu wynoszącą 5 mg na dobę. Nie należy stosować zolmitryptanu i moklobemidu jednocześnie, jeżeli podawane dawki moklobemidu są większe niż 150 mg 2 razy na dobę.

Po podaniu cymetydyny, inhibitora cytochromu P450, okres półtrwania zwiększył się o 44% a wartość powierzchni pola AUC zolmitryptanu o 48%. Jednocześnie okres półtrwania i wartość AUC aktywnego N-demetylowanego metabolitu zolmitryptanu (183C91) uległy podwojeniu. Maksymalna dawka 5 mg na dobę zolmitryptanu jest zalecana u pacjentów stosujących jednocześnie cymetydynę. W oparciu o przegląd profilu interakcji nie można wykluczyć interakcji zolmitryptanu ze specyficznymi inhibitorami izoenzymu CYP 1A2. Dlatego też to samo obniżenie dawki jest zalecane w przypadku związków tego samego typu, takich jak fluwoksamina i antybiotyki z grupy chinolonów (np. cyprofloksacyna).

Selegilina (inhibitor MAO-B) i fluoksetyna (SSRI) nie wpływają na parametry farmakokinetyczne zolmitryptanu. Jednakże istnieją doniesienia, w których opisywano przypadki pacjentów z objawami charakterystycznymi dla zespołu serotoninowego (obejmujące zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) występującymi po jednoczesnym przyjęciu selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI) lub noradrenaliny (SRNI) i tryptanów (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D} zolmitryptan może opóźniać wchłanianie innych produktów leczniczych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego, teratogennego działania leku. Wyniki niektórych badań na zwierzętach dotyczących embriotoksyczności wskazują na zaburzenia żywotności zarodka. Stosowanie zolmitryptanu w okresie ciąży należy rozważyć 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 kobiet karmiących. Dlatego też, zaleca się szczególną ostrożność w stosowaniu zolmitryptanu u kobiet karmiących piersią. Po zażyciu leku zaleca się przerwanie karmienia piersią na 24 godziny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W przeprowadzonych badaniach na małej grupie zdrowych osobników nie stwierdzono istotnego pogorszenia sprawności psychofizycznej po zastosowaniu dawki nie przekraczającej 20 mg zolmitryptanu. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów wykonujących czynności wymagające uwagi (np. prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn), gdyż może pojawić się senność lub inne objawy podczas napadu migreny.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane są zwykle przemijające, z tendencją do wystąpienia w ciągu czterech godzin od zażycia leku, a ich częstość jest taka sama po kolejnych dawkach i ustępują samoistnie bez specjalnego leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: 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 (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu zolmitryptanu:

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Niezbyt często: tachykardia, niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Bardzo rzadko: zawał serca; dusznica bolesna, skurcz tętnicy wieńcowej.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia; zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica; parestezja, senność, uczucie gorąca.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: niedokrwienie lub zawał (np. niedokrwienie jelita cienkiego, zawał jelit, zawał śledziony), których objawami może być krwawa biegunka lub bóle brzucha.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: wielomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu.

Bardzo rzadko: parcie na mocz.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, ociężałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szyi, kończynach lub klatce piersiowej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny.

4.9 Przedawkowanie

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

Okres półtrwania zolmitryptanu podanego doustnie w postaci tabletki wynosi od 2,5 do 3 godzin (patrz punkt 5.2.) i dlatego należy obserwować pacjentów, którzy przedawkowali lek Zolmiles, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, przez co najmniej 15 godzin od zażycia leku lub do czasu ustąpienia objawów przedawkowania.

Nie jest znane specyficzne antidotum. W przypadku ciężkiego zatrucia wskazane jest leczenie na oddziale intensywnej terapii w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych, odpowiedniego dotlenienia i wentylacji oraz monitorowania i wspomagania 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 przeciwmigrenowe, selektywni agoniści receptora serotoninowego (5HT₁).

Kod ATC: N02C C03.

Zolmitryptan jest selektywnym agonistą naczyniowych receptorów 5HT_{1B/1D}, które są odpowiedzialne za skurcz naczyń. Zolmitryptan wykazuje duże powinowactwo do ludzkich rekombinowanych receptorów 5HT_{1B} i 5HT_{1D} oraz umiarkowane do receptorów 5HT_{1A}. Zolmitryptan nie wykazuje znaczącego powinowactwa lub farmakologicznej aktywności w stosunku do innych podtypów receptorów 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) lub do receptorów adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych i dopaminergicznych.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zastosowanie zolmitryptanu powodowało skurcz naczyń tętniczych w obrębie szyi. W dodatku na podstawie wyników badań na zwierzętach należy sądzić, że zolmitryptan hamuje ośrodkową i obwodową czynność nerwu trójdzielnego poprzez zmniejszenie uwalniania neuropeptydu CGRP (*ang.* calcitonin gene related peptide), naczynioaktywnego peptydu jelitowego VIP (*ang.* vasoactive intestinal peptide) oraz substancji P.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że początek działania zolmitryptanu w postaci tabletek konwencjonalnych następuje po jednej godzinie od zażycia leku, a wyraźne zwiększenie skuteczności działania produktu obserwowano w przedziale od 2 do 4 godzin, w przypadku bólu głowy i innych objawów migreny takich jak nudności, światłowstręt i dźwiękowstręt.

Zolmitryptan, podawany w postaci doustnych tabletek konwencjonalnych, jest jednakowo skuteczny w napadach migreny poprzedzonych aurą, bez aury oraz w migrenie związanej z miesiączką. Zolmitryptan, podawany w postaci doustnych tabletek konwencjonalnych i przyjmowany w okresie aury nie zapobiega rozwojowi migreny, dlatego lek Zolmiles należy zażywać jak najszybciej po wystąpieniu bólu głowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych w grupie 696 dorosłych z migreną wykazano przewagę tabletek zolmitryptanu w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg nad placebo. Skuteczność nie została wykazana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym zolmitryptanu w postaci tabletek konwencjonalnych, zolmitryptan wchłania się szybko i dobrze (co najmniej w 64%). Przeciętna bezwzględna biodostępność zolmitryptanu wynosi około 40%. W badaniach na zwierzętach wykazano, że czynny metabolit zolmitryptanu (N-demetylowany metabolit) jest również agonistą receptora $5HT_{1B/1D}$, a jego działanie jest od 2 do 6 razy większe niż działanie zolmitryptanu w badaniach na zwierzętach. U zdrowych osobników po podaniu pojedynczej dawki stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zolmitryptanu i jego N-demetylowego metabolitu są wprost proporcjonalne dla dawek w przedziale od 2,5 mg do 50 mg. Zolmitryptan wchłania się szybko. U zdrowych ochotników, w ciągu jednej godziny osiąga 75% stężenia maksymalnego, a osiągnięte w osoczu stężenie utrzymuje się następnie aż do 4 - 5 godzin po podaniu. Spożyty posiłek nie ma wpływu na wchłanianie zolmitryptanu. Brak dowodów na akumulację zolmitryptanu po podaniu dawki wielokrotnej.

Stężenie zolmitryptanu i jego metabolitów w osoczu w pierwszych 4 godzinach od zażycia leku jest mniejsze w okresie trwania migreny niż wtedy, gdy nie ma objawów migreny, co jest prawdopodobnie związane z opóźnionym opróżnianiem żołądka podczas napadu migreny.

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego Zolmiles, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej w stosunku do tabletek konwencjonalnych w zakresie parametru AUC i C_{max} dla zolmitryptanu i jego aktywnego metabolitu 183C91. Farmakologiczne dane kliniczne pokazują, że t_{max} dla zolmitryptanu może być dłuższy dla tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (zakres 0,6 do 5 godzin, średnia 3 godziny) w stosunku do tabletek konwencjonalnych (zakres 0,5 do 3 godzin, średnia 1,5 godziny). Czas t_{max} dla aktywnych metabolitów był podobny dla obu postaci (średnia 3 godziny).

Zolmitryptan jest eliminowany głównie w wyniku biotransformacji w wątrobie, a jego metabolity są wydalone przez nerki. Trzy główne metabolity to: kwas indoliloctowy (główny metabolit w surowicy i w moczu) oraz pochodne N-tlenkowa i N-demetylowa. Jedynym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa. Stężenie tego metabolitu w surowicy osiąga połowę wartości stężenia związku wyjściowego, dlatego można przypuszczać, że ma to wpływ na skuteczność zolmitryptanu. Ponad 60% pojedynczej doustnej dawki jest wydalone w moczu (głównie w postaci metabolitu, kwasu indoliloctowego), a około 30% z kałem, głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens osoczowy wynosi 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 wydalenie następuje również w wyniku wydzielania kanalikowego. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 2,4 l/kg masy ciała. Zolmitryptan w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (około 25%). Średni okres półtrwania w surowicy wynosi od 2,5 do 3 godzin. Wartości okresów półtrwania metabolitów zolmitryptanu są podobne, co sugeruje, że eliminacja metabolitów jest ograniczana szybkością ich syntezy ze związku wyjściowego.

U pacjentów ze średnią i zaawansowaną niewydolnością nerek klirens nerkowy zolmitryptanu i jego metabolitów jest 7-8-krotnie mniejszy w porównaniu z odpowiednimi wartościami u zdrowych ludzi, chociaż pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) związku wyjściowego i czynnego metabolitu były tylko nieznacznie zwiększone (odpowiednio o 16% i 35%) a okres półtrwania wydłuża się o godzinę i wynosi od 3 do 3,5 godzin. Zmiany wyżej wymienionych parametrów są porównywalne z wahaniami obserwowanymi u zdrowych ochotników.

U pacjentów z niewydolnością wątroby szybkość metabolizmu zolmitryptanu zmniejsza się proporcjonalnie do stopnia niewydolności. Wartości AUC i C_{max} zwiększają się odpowiednio o 226% i 50%, a okres półtrwania wydłuża się do 12 godzin u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w porównaniu do osób zdrowych. Ekspozycja na metabolity, w tym także na czynny metabolit, była zmniejszona.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad toksycznością z dawką pojedynczą i wielokrotną stwierdzono toksyczne działanie zolmitryptanu tylko po znacznym przekroczeniu maksymalnej dawki zalecanej w leczeniu ludzi.

W badaniach nad genotoksycznością zolmitryptanu, wykonywanych *in vivo* i *in vitro*, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia uszkodzeń genetycznych.

Wyniki badań nad rakotwórczym działaniem zolmitryptanu przeprowadzone na myszach i szczurach nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów.

Podobnie jak inne leki z grupy agonistów receptora 5HT_{1B/1D} zolmitryptan wiąże się z melaniną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Wapnia krzemian
Celuloza mikrokrystaliczna
Aspartam
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krospowidon (Typ B)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Aromat pomarańczowy Orange Cream Flavour Permaseal 11022-31 o składzie: substancje aromatyzujące identyczne z naturalnymi, środki aromatyzujące, naturalne substancje aromatyzujące, maltodekstryna (kukurydziana), guma arabska, kwas askorbinowy (E300), butylohydroksyanizol (E320)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z usuwalną folią Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
2, 3, 6 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 16953

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-06-15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-06-15