

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg compresse orodispersibili

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa orodispersibile da 2.5 mg contiene 2.5 mg di zolmitriptan.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile da 2.5 mg contiene 0,250 mg di aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa orodispersibile.

ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg compresse orodispersibili sono compresse bianche o biancastre, rotonde, piatte, di 5.5 mm di diametro, con "2.5" inciso su un lato, dall'aroma caratteristico.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Per posologie non realizzabili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi di questo farmaco.

La dose raccomandata di zolmitriptan per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2.5 mg. Si consiglia di assumere zolmitriptan il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia esso è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

Non è necessario assumere la compressa con del liquido; la compressa si scioglie sulla lingua e viene inghiottita con la saliva. Questa formulazione può essere utilizzata in situazioni in cui non si hanno liquidi a disposizione o per evitare nausea e vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse insieme a liquidi. Tuttavia è possibile che si verifichi un ritardo nell'assorbimento di zolmitriptan dalla compressa dispersibile, il che produce un ritardo nell'instaurarsi dell'efficacia. Il blister deve essere aperto per pelatura (le compresse non devono essere spinte attraverso il foglio). La compressa deve essere posta sulla lingua, dove si dissolverà e verrà inghiottita con la saliva.

Se i sintomi dell'emicrania dovessero ricomparire entro 24 ore dalla risposta iniziale, può essere assunta una seconda dose. Qualora fosse necessaria una seconda dose, questa non deve essere assunta prima di 2 ore dalla dose iniziale. Se il paziente non risponde alla prima somministrazione è improbabile che una seconda dose possa apportare beneficio nel corso del medesimo attacco.

Qualora il paziente non avesse ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi successivi possono essere prese in considerazione dosi di zolmitriptan di 5 mg. Si consiglia di prestare attenzione all'aumento dell'incidenza degli effetti indesiderati. Uno studio clinico controllato non è riuscito a dimostrare la superiorità del dosaggio da 5 mg su quello da 2.5. Ciononostante il dosaggio da 5 mg può essere di beneficio ad alcuni pazienti.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg. Non devono essere assunte più di 2 dosi di zolmitriptan in un periodo di 24 ore.

Zolmitriptan non è indicato per la profilassi dell'emicrania.

#### *Bambini (sotto i 12 anni d'età)*

La sicurezza e l'efficacia di zolmitriptan compresse nei pazienti pediatrici non sono state valutate. Pertanto, l'uso di zolmitriptan nei bambini non è raccomandato.

#### *Adolescenti (12 - 17 anni d'età)*

L'efficacia di zolmitriptan compresse non è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo nei pazienti di età 12-17 anni. Pertanto, l'uso di zolmitriptan negli adolescenti non è raccomandato.

#### *Anziani (età superiore a 65 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di zolmitriptan nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Pertanto, l'uso di zolmitriptan negli anziani non è raccomandato.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Il metabolismo di zolmitriptan è ridotto in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, è raccomandata una dose massima di 5 mg in 24 ore.

Tuttavia, non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con clearance della creatinina superiore a 15 mL/min. (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.5)*

Nei pazienti che assumono inibitori delle MAO-A si raccomanda una dose massima di 5 mg nelle 24 ore.

Nei pazienti che assumono cimetidina si raccomanda una dose massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore.

Nei pazienti che assumono inibitori specifici del CYP 1A2, come fluvoxamina e chinoloni (per esempio ciprofloxacina), si raccomanda una dose massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertensione moderata o grave e ipertensione lieve non controllata.

Questa classe di composti (agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>) è stata associata a vasospasmo coronarico, di conseguenza i pazienti con patologia cardiaca ischemica sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio o che hanno una malattia cardiaca ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), malattie vascolari periferiche o a pazienti che hanno sintomi o segni coerenti con una patologia cardiaca ischemica.

La somministrazione concomitante di zolmitriptan con ergotamina, ergotamina derivati (inclusa metisergide), sumatriptan, naratriptan e con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con storia di eventi cerebrovascolari (ACV) o di attacchi ischemici transitori (TIA).

Zolmitriptan è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Zolmitriptan deve essere somministrato solamente quando sia stata effettuata una diagnosi certa di emicrania. Come con altre terapie acute per l'emicrania, prima di trattare la cefalea in pazienti non diagnosticati precedentemente come emicranici ed in pazienti emicranici che presentino sintomi atipici, deve essere posta cautela al fine di escludere altre patologie neurologiche potenzialmente serie. Zolmitriptan non è indicato per l'impiego nell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica. Sono stati riportati ictus ed altri eventi cerebrovascolari nei pazienti trattati con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>. Deve essere considerato che i soggetti emicranici possono essere a rischio di alcuni eventi cerebrovascolari.

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White sintomatica o con aritmie associate ad altre vie accessorie della conduzione cardiaca.

In casi molto rari, come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> sono stati segnalati vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico.

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache ischemiche (per es. fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, ereditarietà) senza effettuare prima una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere prestata alle donne in postmenopausa e agli uomini di età superiore a 40 anni che presentino questi fattori di rischio.

Queste valutazioni, tuttavia, non sono sempre in grado di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache, ed in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci seri in pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare sottostante.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, sono stati descritti, dopo la somministrazione di zolmitriptan, senso di pesantezza, oppressione o tensione precordiale (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono dolore toracico o sintomi indicativi di una patologia cardiaca ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi di zolmitriptan finché non sia stata effettuata una adeguata valutazione medica.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, sono stati descritti aumenti transitori della pressione sanguigna sistemica in pazienti con o senza storia di ipertensione. Molto raramente questi incrementi pressori sono stati associati ad eventi clinici significativi. Non deve essere superata la dose di zolmitriptan raccomandata.

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani e preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

E' stata segnalata la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito del trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRIs). Queste reazioni possono essere gravi. Qualora il trattamento concomitante di zolmitriptan e un SSRI o un SNRI fosse clinicamente giustificato, si suggerisce di tenere il paziente sotto adeguata osservazione, in particolare all'inizio del

trattamento, durante incrementi di dose o in caso di aggiunta di un altro farmaco serotoninergico (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può acutizzarla. Se si sospetta oppure se si verifica questa situazione, è necessario un consulto medico e l'interruzione del trattamento. La diagnosi di 'cefalea da abuso di farmaci' deve essere ipotizzata nei pazienti che lamentano frequente o quotidiana cefalea malgrado (o a causa di) l'utilizzo regolare di farmaci per il trattamento della cefalea.

Non è stato dimostrato che zolmitriptan (quando somministrato come compresse orali convenzionali), assunto durante l'aura, prevenga la cefalea emicranica e pertanto zolmitriptan deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emicrania.

Questo medicinale contiene, una fonte di fenilalanina. Questo può essere dannoso per pazienti affetti da fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati svolti studi di interazione con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo e non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica zolmitriptan o del suo metabolita attivo.

I dati relativi a soggetti sani suggeriscono che non vi sono interazioni fra zolmitriptan ed ergotamina significative sul piano farmacocinetico o clinico. Tuttavia, l'aumento di rischio di vasospasmo coronarico è una possibilità teorica e la somministrazione concomitante è controindicata. Si consiglia di aspettare almeno 24 ore dopo l'uso di preparazioni contenenti ergotamina, prima di somministrare zolmitriptan. Viceversa, si consiglia di aspettare almeno sei ore dalla somministrazione di zolmitriptan, prima di somministrare un prodotto contenente ergotamina (vedi paragrafo 4.3).

A seguito della somministrazione di moclobemide, un inibitore specifico delle MAO-A, è stato registrato un lieve incremento (26%) dell'AUC di zolmitriptan ed un incremento di 3 volte dell'AUC del metabolita attivo. Pertanto, nei pazienti in terapia con un inibitore delle MAO-A, si consiglia un'assunzione massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore. Il medicinale non deve essere assunto contemporaneamente a dosi di moclobemide superiori a 150 mg bis in die.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore del citocromo P450, l'emivita e l'AUC di zolmitriptan e del suo metabolita attivo, risultano approssimativamente raddoppiate. Quindi, in pazienti che assumono cimetidina, è raccomandata una dose di zolmitriptan nelle 24 ore non superiore a 5 mg. Sulla base del profilo generale di interazione, non può essere esclusa una interazione con gli inibitori specifici del CYP 1A2. Quindi, con sostanze di questo tipo, come fluvoxamina e chinoloni (es.: ciprofloxacina) è raccomandata la medesima riduzione di dosaggio.

Selegilina (un inibitore delle MAO-B) e fluoxetina (un inibitore selettivo del reuptake della serotonina, SSRI) non provocano alcuna interazione farmacocinetica con zolmitriptan. Tuttavia, sono stati riferiti casi di pazienti con sintomi compatibili con quelli di una sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) conseguenti all'impiego di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake di serotonina norepinefrina (SNRI) con triptani.

Come con altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti, zolmitriptan potrebbe ritardare l'assorbimento di altri farmaci

La somministrazione concomitante con altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti entro 24 ore dal trattamento con zolmitriptan deve essere evitata. Analogamente, la somministrazione di zolmitriptan entro 24 ore dall'uso di altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti deve essere evitata.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Nella donna non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco per l'uso in gravidanza. La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica effetti teratogeni diretti. Tuttavia, alcuni risultati degli studi di embriotossicità suggeriscono una compromissione della vitalità embrionale. La somministrazione di zolmitriptan deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi rischio possibile per il feto.

##### Allattamento

Studi condotti negli animali in allattamento hanno dimostrato che zolmitriptan passa nel latte. Non vi sono dati relativi al passaggio di zolmitriptan nel latte materno umano. Pertanto, deve essere posta cautela quando si intenda somministrare zolmitriptan a donne in corso di allattamento. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento al seno nelle 24 ore dopo il trattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In un gruppo ridotto di individui sani non è stata evidenziata una riduzione significativa delle prestazioni psicomotorie, valutate mediante test, con dosi fino a 20 mg di zolmitriptan. Si consiglia cautela nei pazienti addetti a compiti che richiedono attenzione (per esempio guidare o utilizzare macchinari) in quanto, durante l'attacco emicranico, si possono manifestare sonnolenza e altri sintomi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono tipicamente transitori, tendono a verificarsi entro quattro ore dall'assunzione non diventano più frequenti con dosi successive e si risolvono spontaneamente senza ulteriori trattamenti.

Si applicano le seguenti definizioni in merito all'incidenza degli effetti indesiderati: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ). Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, dopo somministrazione di zolmitriptan:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità incluse orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Anomalie o disturbi sensoriali; Capogiri; Cefalea; Iperestesia; Parestesia; Sonnolenza; Senso di calore
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non	Tachicardia

	comune	
	Molto raro	Infarto del miocardio; Angina pectoris; Vasospasmo coronarico
Patologie vascolari	Non comune	Lieve aumento della pressione arteriosa; Aumento transitorio della pressione arteriosa sistemica
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale; Nausea; Vomito; Bocca secca; Disfagia
	Molto raro	Ischemia o infarto (ad esempio ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che si possono presentare come diarrea sanguinolenta e dolore addominale.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Debolezza muscolare; Mialgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Poliuria; Frequenza della minzione aumentata
	Molto raro	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia; Pesantezza, costrizione, dolore o pressione nella gola, collo, agli arti o al petto.

Alcuni sintomi possono essere causati dall'attacco di emicrania stesso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di 50 mg, in dose orale singola, a soggetti volontari ha provocato frequentemente la comparsa di sedazione.

L'emivita di eliminazione di zolmitriptan in compresse è compresa fra 2.5 e 3 ore (vedi paragrafo 5.2) e pertanto, in caso di sovradosaggio con zolmitriptan compresse orodispersibili, il monitoraggio del paziente deve essere effettuato per almeno 15 ore o finché persistono segni o sintomi.

Non esiste un antidoto specifico per zolmitriptan. In caso di intossicazione grave si raccomandano procedure di terapia intensiva con instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, supporto di una adeguata ossigenazione e ventilazione, monitoraggio e supporto della funzionalità cardiovascolare.

Non si conosce l'effetto dell'emodialisi e della dialisi peritoneale sulla concentrazione sierica di zolmitriptan.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti selettivi (5HT<sub>1</sub>) della serotonina. Codice ATC: N02CC03

È stato dimostrato che zolmitriptan è un agonista selettivo dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> che mediano la contrazione vascolare. Zolmitriptan ha un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT<sub>1B/1D</sub> ed una modesta affinità per i recettori 5HT<sub>1A</sub>. Zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi di recettori 5HT (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) o nei confronti dei recettori adrenergici, istaminici, muscarinici o dopaminergici.

Nei modelli animali, la somministrazione di zolmitriptan causa vasocostrizione nella circolazione arteriosa carotidea. Inoltre, studi sperimentali condotti negli animali, suggeriscono che zolmitriptan inibisce l'attività del nervo trigemino sia a livello centrale che a livello periferico, con inibizione del rilascio di neuropeptidi (peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), peptide intestinale vasoattivo (VIP) e Sostanza P).

Negli studi clinici con zolmitriptan in compresse convenzionali, l'inizio dell'efficacia si manifesta dopo un'ora, con un incremento dell'efficacia sulla cefalea e su altri sintomi dell'emigrania, quali nausea, fotofobia e fonofobia, osservato fra 2 e 4 ore.

Zolmitriptan in forma di compressa orale convenzionale, è costantemente efficace nell'emigrania con o senza aura e nell'emigrania associata al ciclo mestruale.

Uno studio clinico controllato su 696 adolescenti con emigrania non ha dimostrato la superiorità delle compresse di zolmitriptan a dosi di 2.5 mg, 5 mg e 10 mg rispetto al placebo. L'efficacia non è stata dimostrata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'essere umano zolmitriptan in compresse convenzionali viene assorbito rapidamente e bene (almeno al 64%) dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media del composto originario è pari a circa il 40%. Vi è un metabolita attivo (il metabolita N-demetilato), anch'esso con attività 5HT<sub>1B/1D</sub> agonista, che è risultato, nei modelli animali, da 2 a 6 volte più potente di zolmitriptan.

Nei soggetti sani, dopo somministrazione in dose singola, zolmitriptan ed il suo metabolita attivo, il metabolita N-demetilato, presentano una AUC ed una C<sub>max</sub> proporzionali alla dose, nell'ambito di un intervallo di dosi da 2,5 a 50 mg. L'assorbimento avviene rapidamente, con il raggiungimento del 75% della C<sub>max</sub> entro 1 ora nei volontari sani e le concentrazioni plasmatiche vengono successivamente mantenute per 4 - 6 ore. L'assorbimento di zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non vi sono stati segni di accumulo dopo somministrazione ripetuta di zolmitriptan.

La concentrazione plasmatica di zolmitriptan e dei suoi metaboliti è più bassa nelle prime 4 ore dopo la somministrazione del farmaco durante l'emigrania, rispetto ai periodi liberi dall'emigrania, indicando un ritardo dell'assorbimento in accordo con la riduzione della velocità di svuotamento gastrico osservata durante l'attacco di emigrania.

Zolmitriptan in compresse orodispersibili si è dimostrato bioequivalente alle compresse convenzionali in termini di AUC e C<sub>max</sub> per zolmitriptan e per il suo metabolita attivo 183C91. Dati di farmacologia clinica mostrano che la t<sub>max</sub> per zolmitriptan può essere ritardata per le compresse orodispersibili (range da 0.6 a 5h, mediana 3h) in confronto alle compresse convenzionali (range da 0.5 a 3h, mediana 1.5h). La t<sub>max</sub> per il metabolita attivo risultava simile per entrambe le formulazioni (mediana 3h).

Zolmitriptan viene eliminato prevalentemente mediante metabolizzazione epatica a cui segue l'escrezione renale dei metaboliti. I metaboliti principali sono tre: l'acido indolo-acetico (il metabolita principale nel plasma e nelle urine) e gli analoghi N-ossidato e N-demetilato. Il metabolita N-demetilato è attivo, mentre gli altri due sono privi di attività. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita N-demetilato sono pari a circa la metà di quelle del prodotto originario, e pertanto si può ritenere che contribuisca all'effetto terapeutico di Zolmitriptan. Più del 60% di una dose orale singola viene escreto nelle urine (principalmente sotto forma del metabolita acido indolacetico) e circa il 30% viene escreto nelle feci, soprattutto come prodotto immutato.

A seguito della somministrazione per via endovenosa, la clearance plasmatica totale media è pari a circa 10 ml/min/kg, di cui un quarto è rappresentato dalla clearance renale. La clearance renale è più elevata della velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo la presenza di secrezione tubulare renale. Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è pari a 2.4 l/kg. Il legame di zolmitriptan e del metabolita N-demetilato con le proteine plasmatiche è basso (circa il 25%). L'emivita di eliminazione media di zolmitriptan va da 2.5 a 3 ore. L'emivita dei suoi metaboliti è simile, suggerendo che la loro eliminazione è un processo limitato dalla velocità di formazione.

La clearance renale di zolmitriptan e dei suoi metaboliti è ridotta (di 7-8 volte) nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave rispetto ai soggetti sani, anche se le AUC del composto originario e del suo metabolita attivo sono solo moderatamente più elevate (rispettivamente 16% e 35%), con un aumento di un'ora, ovvero fino a 3 e 3.5 ore, dell'emivita. Questi valori rientrano nel range di quelli evidenziati nei volontari sani.

Uno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di zolmitriptan ha mostrato che l'AUC e la  $C_{max}$  erano aumentate rispettivamente del 94% e 50% in pazienti con compromissione epatica moderata e del 226% e 47% rispettivamente in pazienti con compromissione epatica grave se comparati ai volontari sani. L'esposizione ai metaboliti, inclusi i metaboliti attivi, era diminuita. Per il metabolita attivo 183C91, AUC e  $C_{max}$  erano ridotte del 33% e 44% rispettivamente in pazienti con compromissione epatica moderata e del 82% e 90% rispettivamente in pazienti con compromissione epatica grave.

La farmacocinetica di zolmitriptan in soggetti sani anziani era simile a quella in volontari giovani sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Effetti preclinici, negli studi di tossicità con dose singola e ripetuta, sono stati osservati solo con esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione nell'uomo.

In base ai risultati degli studi di tossicità genetica in vivo ed in vitro, non sono presumibili effetti genotossici di zolmitriptan nelle normali condizioni di impiego clinico.

Negli studi di cancerogenesi nel ratto e nel topo non sono stati osservati tumori di rilevanza clinica.

Come altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, zolmitriptan si lega alla melanina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)

Magnesio alluminometasilicato

Idrossi propil cellulosa

Aspartame (E951)



Sodio lauril solfato  
Copolimero basico di metacrilato butilato  
Talco  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Aroma menta (contenente maltodestrina, aromi naturali e amido di mais modificato)

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio pelabile

### *Confezioni:*

ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg compresse orodispersibili: 2, 3, 6 o 9 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici Srl  
Via Turati 40  
20121 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2,5 mg compresse orodispersibili AIC n. 039887017	2 compresse in blister Al/Al
2,5 mg compresse orodispersibili AIC n. 039887029	3 compresse in blister Al/Al
2,5 mg compresse orodispersibili AIC n. 039887031	6 compresse in blister Al/Al
2,5 mg compresse orodispersibili AIC n. 039887043	9 compresse in blister Al/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg compresse rivestite con film

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 2,5 mg di zolmitriptan.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 97.25 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMAFARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film di ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg sono di colore rosa chiaro, rivestite con film, tonde del diametro di 7.1 mm con '2.5' impresso su una faccia e lisce dall'altra.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Per quei dosaggi che non fossero realizzabili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi di questo prodotto medicinale.

La dose raccomandata di zolmitriptan per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2.5 mg. Si consiglia di assumere zolmitriptan il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia esso è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

Le compresse devono essere inghiottite intere e con acqua.

Se i sintomi dell'emicrania dovessero ricomparire entro 24 ore dalla risposta iniziale, può essere assunta una seconda dose. Qualora fosse necessaria una seconda dose, questa non deve essere assunta prima di 2 ore dalla dose iniziale. Se il paziente non risponde alla prima somministrazione è improbabile che una seconda dose possa apportare beneficio nel corso del medesimo attacco.

Qualora il paziente non avesse ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi successivi possono essere prese in considerazione dosi di zolmitriptan di 5 mg. Si consiglia di prestare attenzione all'aumento dell'incidenza degli effetti indesiderati. Uno studio clinico controllato non è riuscito a dimostrare la superiorità del dosaggio da 5 mg su quello da 2.5. Ciononostante il dosaggio da 5 mg può essere di beneficio ad alcuni pazienti.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg. Non devono essere assunte più di 2 dosi di zolmitriptan in un periodo di 24 ore.

Zolmitriptan non è indicato per la profilassi dell'emicrania.

#### *Bambini (sotto i 12 anni d'età)*

La sicurezza e l'efficacia di zolmitriptan compresse nei pazienti pediatrici non sono state valutate. Pertanto, l'uso di zolmitriptan nei bambini non è raccomandato.

#### *Adolescenti (12 - 17 anni d'età)*

L'efficacia di zolmitriptan compresse non è stata dimostrata in uno studio clinico controllato con placebo nei pazienti di età 12-17 anni. Pertanto, l'uso di zolmitriptan negli adolescenti non è raccomandato.

#### *Anziani (età superiore a 65 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di zolmitriptan nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Pertanto, l'uso di zolmitriptan negli anziani non è raccomandato.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Il metabolismo di zolmitriptan è ridotto nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, è raccomandata una dose massima di 5 mg in 24 ore. Tuttavia non è richiesto aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica lieve.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con clearance della creatinina superiore a 15 mL/min. (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.5)*

Nei pazienti che assumono inibitori delle MAO-A si raccomanda una dose massima di 5 mg nelle 24 ore.

Nei pazienti che assumono cimetidina si raccomanda una dose massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore.

Nei pazienti che assumono inibitori specifici del CYP 1A2, come fluvoxamina e chinoloni (per esempio ciprofloxacina), si raccomanda una dose massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertensione moderata o grave e ipertensione lieve non controllata.

Questa classe di composti (agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>) è stata associata a vasospasmo coronarico, di conseguenza i pazienti con patologia cardiaca ischemica sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio o che hanno una malattia cardiaca ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), malattie vascolari periferiche o a pazienti che hanno sintomi o segni coerenti con una patologia cardiaca ischemica.

La somministrazione concomitante di zolmitriptan con ergotamina, ergotamina derivati (inclusa metisergide), sumatriptan, naratriptan e con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con storia di eventi cerebrovascolari (ACV) o di attacchi ischemici transitori (TIA).

Zolmitriptan è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Zolmitriptan deve essere somministrato solamente quando sia stata effettuata una diagnosi certa di emicrania. Come con altre terapie acute per l'emicrania, prima di trattare la cefalea in pazienti non diagnosticati precedentemente come emicranici ed in pazienti emicranici che presentino sintomi atipici, deve essere posta cautela al fine di escludere altre patologie neurologiche potenzialmente serie. Zolmitriptan non è indicato per l'impiego nell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica. Sono stati riportati ictus ed altri eventi cerebrovascolari nei pazienti trattati con gli agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>. Deve essere considerato che i soggetti emicranici possono essere a rischio di alcuni eventi cerebrovascolari.

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White sintomatica o con aritmie associate ad altre vie accessorie della conduzione cardiaca.

In casi molto rari, come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> sono stati segnalati vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico.

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache ischemiche (per es. fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, ereditarietà) senza effettuare prima una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere prestata alle donne in postmenopausa e agli uomini di età superiore a 40 anni che presentino questi fattori di rischio.

Queste valutazioni, tuttavia, non sono sempre in grado di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache, ed in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci seri in pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare sottostante.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, sono stati descritti, dopo la somministrazione di zolmitriptan, senso di pesantezza, oppressione o tensione precordiale (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono dolore toracico o sintomi indicativi di una patologia cardiaca ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi di zolmitriptan finché non sia stata effettuata una adeguata valutazione medica.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, sono stati descritti aumenti transitori della pressione sanguigna sistemica in pazienti con o senza storia di ipertensione. Molto raramente questi incrementi pressori sono stati associati ad eventi clinici significativi. Non deve essere superata la dose di zolmitriptan raccomandata.

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani e preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

E' stata segnalata la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito del trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRIs). Queste reazioni possono essere gravi. Qualora il trattamento concomitante di zolmitriptan e un SSRI o un SNRI fosse clinicamente giustificato, si suggerisce di tenere il paziente sotto adeguata osservazione, in particolare all'inizio del trattamento, durante incrementi di dose o in caso di aggiunta di un altro farmaco serotoninergico (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può acutizzarla. Se si sospetta oppure se si verifica questa situazione, è necessario un consulto medico e l'interruzione del trattamento. La diagnosi di 'cefalea da abuso di farmaci' deve essere ipotizzata nei pazienti che lamentano frequente o quotidiana cefalea malgrado (o a causa di) utilizzo regolare di farmaci per il trattamento della cefalea.

Non è stato dimostrato che zolmitriptan (quando somministrato come compresse orali convenzionali), assunto durante l'aura, prevenga la cefalea emicranica e pertanto zolmitriptan deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emicrania.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati svolti studi di interazione con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo e non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica zolmitriptan o del suo metabolita attivo.

I dati relativi a soggetti sani suggeriscono che non vi sono interazioni fra zolmitriptan ed ergotamina significative sul piano farmacocinetico o clinico. Tuttavia, l'aumento di rischio di vasospasmo coronarico è una possibilità teorica e la somministrazione concomitante è controindicata. Si consiglia di aspettare almeno 24 ore dopo l'uso di preparazioni contenenti ergotamina, prima di somministrare zolmitriptan. Viceversa, si consiglia di aspettare almeno sei ore dalla somministrazione di zolmitriptan, prima di somministrare un prodotto contenente ergotamina (vedi paragrafo 4.3).

A seguito della somministrazione di moclobemide, un inibitore specifico delle MAO-A, è stato registrato un lieve incremento (26%) dell'AUC di zolmitriptan ed un incremento di 3 volte dell'AUC del metabolita attivo. Pertanto, nei pazienti in terapia con un inibitore delle MAO-A, si consiglia un'assunzione massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore. Il medicinale non deve essere assunto contemporaneamente a dosi di moclobemide superiori a 150 mg bis in die.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore del citocromo P450, l'emivita e l'AUC di zolmitriptan e del suo metabolita attivo, risultano approssimativamente raddoppiate. Quindi, in pazienti che assumono cimetidina, è raccomandata una dose di zolmitriptan nelle 24 ore non superiore a 5 mg. Sulla base del profilo generale di interazione, non può essere esclusa una interazione con gli inibitori specifici del CYP 1A2. Quindi, con sostanze di questo tipo, come fluvoxamina e chinoloni (es.: ciprofloxacina) è raccomandata la medesima riduzione di dosaggio.

Selegilina (un inibitore delle MAO-B) e fluoxetina (un inibitore selettivo del reuptake della serotonina, SSRI) non provocano alcuna interazione farmacocinetica con zolmitriptan. Tuttavia, sono stati riferiti casi di pazienti con sintomi compatibili con quelli di una sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) conseguenti all'impiego di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake di serotonina norepinefrina (SNRI) con triptani.

Come con altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti, zolmitriptan potrebbe ritardare l'assorbimento di altri farmaci.

La somministrazione concomitante con altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti entro 24 ore dal trattamento con zolmitriptan deve essere evitata. Analogamente, la somministrazione di zolmitriptan entro 24 ore dall'uso di altri 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti deve essere evitata.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nella donna non è stata stabilita la sicurezza di questo farmaco per l'uso in gravidanza. La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica effetti teratogeni diretti. Tuttavia, alcuni risultati degli studi di embriotossicità suggeriscono una compromissione della vitalità embrionale. La somministrazione di zolmitriptan deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi rischio possibile per il feto.

##### Allattamento

Studi condotti negli animali in allattamento hanno dimostrato che zolmitriptan passa nel latte. Non vi sono dati relativi al passaggio di zolmitriptan nel latte materno umano. Pertanto, deve essere posta cautela quando si intenda somministrare

zolmitriptan a donne in corso di allattamento. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento al seno nelle 24 ore dopo il trattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In un gruppo ridotto di individui sani non è stata evidenziata una riduzione significativa delle prestazioni psicomotorie, valutate mediante test, con dosi fino a 20 mg di zolmitriptan. Si consiglia cautela nei pazienti addetti a compiti che richiedono attenzione (per esempio guidare o utilizzare macchinari) in quanto, durante l'attacco emicranico, si possono manifestare sonnolenza e altri sintomi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono tipicamente lievi/moderati, transitori, non gravi e si risolvono spontaneamente senza ulteriori trattamenti.

Si applicano le seguenti definizioni in merito all'incidenza degli effetti indesiderati: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ). Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati, dopo somministrazione di zolmitriptan:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità incluse orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Anomalie o disturbi sensoriali; Capogiri; Cefalea; Iperestesia; Parestesia; Sonnolenza; Senso di calore
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Molto raro	Infarto del miocardio; Angina pectoris; Vasospasmo coronarico
Patologie vascolari	Non comune	Lieve aumento della pressione arteriosa; Aumento transitorio della pressione arteriosa sistemica
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale; Nausea; Vomito; Bocca secca; Disfagia
	Molto raro	Ischemia o infarto (ad esempio ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che si possono presentare come diarrea sanguinolenta o dolore addominale.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Debolezza muscolare; Mialgia

Patologie renali e urinarie	Non comune	Poliuria; Frequenza della minzione aumentata
	Molto raro	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia; Pesantezza, costrizione, dolore o pressione nella gola, collo, agli arti o al petto.

Alcuni sintomi possono essere causati dall'attacco di emicrania stesso.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di 50 mg, in dose orale singola, a soggetti volontari ha provocato frequentemente la comparsa di sedazione.

L'emivita di eliminazione di zolmitriptan in compresse è compresa fra 2.5 e 3 ore (vedi paragrafo 5.2) e pertanto, in caso di sovradosaggio con zolmitriptan compresse, il monitoraggio del paziente deve essere effettuato per almeno 15 ore o finché persistono segni o sintomi.

Non esiste un antidoto specifico per zolmitriptan. In caso di intossicazione grave si raccomandano procedure di terapia intensiva con instaurazione e mantenimento della pervietà delle vie aeree, supporto di una adeguata ossigenazione e ventilazione, monitoraggio e supporto della funzionalità cardiovascolare.

Non si conosce l'effetto dell'emodialisi e della dialisi peritoneale sulla concentrazione sierica di zolmitriptan.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti selettivi (5HT<sub>1</sub>) della serotonina. Codice ATC: N02CC03

È stato dimostrato che zolmitriptan è un agonista selettivo dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub> che mediano la contrazione vascolare. Zolmitriptan ha un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT<sub>1B/1D</sub> ed una modesta affinità per i recettori 5HT<sub>1A</sub>. Zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi di recettori 5HT (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) o nei confronti dei recettori adrenergici, istaminici, muscarinici o dopaminergici.

Nei modelli animali, la somministrazione di zolmitriptan causa vasocostrizione nella circolazione arteriosa carotidea. Inoltre, studi sperimentali condotti negli animali, suggeriscono che zolmitriptan inibisce l'attività del nervo trigemino sia a livello centrale che a livello periferico, con inibizione del rilascio di neuropeptidi (peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), peptide intestinale vasoattivo (VIP) e Sostanza P).

Negli studi clinici, l'inizio dell'efficacia si manifesta dopo un'ora, con un incremento dell'efficacia sulla cefalea e su altri sintomi dell'emicrania, quali nausea, fotofobia e fonofobia, osservato fra 2 e 4 ore.

Zolmitriptan in forma di compressa orale convenzionale, è costantemente efficace nell'emicrania con o senza aura e nell'emicrania associata al ciclo mestruale.

Uno studio clinico controllato su 696 adolescenti con emicrania non ha dimostrato la superiorità delle compresse di zolmitriptan a dosi di 2.5 mg, 5 mg e 10 mg rispetto al placebo. L'efficacia non è stata dimostrata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'essere umano zolmitriptan viene assorbito rapidamente e bene (almeno al 64%) dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media del composto originario è pari a circa il 40%. Vi è un metabolita attivo (il metabolita N-demetilato), anch'esso con attività 5HT<sub>1B/1D</sub> agonista, che è risultato, nei modelli animali, da 2 a 6 volte più potente di zolmitriptan.

Nei soggetti sani, dopo somministrazione in dose singola, zolmitriptan ed il suo metabolita attivo, il metabolita N-demetilato, presentano una AUC ed una C<sub>max</sub> proporzionali alla dose, nell'ambito di un intervallo di dosi da 2,5 a 50 mg. L'assorbimento avviene rapidamente, con il raggiungimento del 75% della C<sub>max</sub> entro 1 ora nei volontari sani e le concentrazioni plasmatiche vengono successivamente mantenute per 4 - 6 ore. L'assorbimento di zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non vi sono stati segni di accumulo dopo somministrazione ripetuta di zolmitriptan.

La concentrazione plasmatica di zolmitriptan e dei suoi metaboliti è più bassa nelle prime 4 ore dopo la somministrazione del farmaco durante l'emicrania, rispetto ai periodi liberi dall'emicrania, indicando un ritardo dell'assorbimento in accordo con la riduzione della velocità di svuotamento gastrico osservata durante l'attacco di emicrania.

Zolmitriptan viene eliminato prevalentemente mediante metabolizzazione epatica a cui segue l'escrezione renale dei metaboliti. I metaboliti principali sono tre: l'acido indolo-acetico (il metabolita principale nel plasma e nelle urine) e gli analoghi N-ossidato e N-demetilato. Il metabolita N-demetilato è attivo, mentre gli altri due sono privi di attività. Le concentrazioni plasmatiche del metabolita N-demetilato sono pari a circa la metà di quelle del prodotto originario, e pertanto si può ritenere che contribuisca all'effetto terapeutico di Zolmitriptan. Più del 60% di una dose orale singola viene escreto nelle urine (principalmente sotto forma del metabolita acido indolacetico) e circa il 30% viene escreto nelle feci, soprattutto come prodotto immodificato.

A seguito della somministrazione per via endovenosa, la clearance plasmatica totale media è pari a circa 10 ml/min/kg, di cui un quarto è rappresentato dalla clearance renale. La clearance renale è più elevata della velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo la presenza di secrezione tubulare renale. Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è pari a 2.4 l/kg. Il legame di zolmitriptan e del metabolita N-demetilato con le proteine plasmatiche è basso (circa il 25%). L'emivita di eliminazione media di zolmitriptan va da 2.5 a 3 ore. L'emivita dei suoi metaboliti è simile, suggerendo che la loro eliminazione è un processo limitato dalla velocità di formazione.

La clearance renale di zolmitriptan e dei suoi metaboliti è ridotta (di 7-8 volte) nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave rispetto ai soggetti sani, anche se le AUC del composto originario e del suo metabolita attivo sono solo moderatamente più elevate (rispettivamente 16% e 35%), con un aumento di un'ora, ovvero fino a 3 e 3.5 ore, dell'emivita. Questi valori rientrano nel range di quelli evidenziati nei volontari sani.

Uno studio per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di zolmitriptan ha mostrato che l'AUC e la C<sub>max</sub> erano aumentate rispettivamente del 94% e 50% in pazienti con compromissione epatica moderata e del 226% e 47%



rispettivamente in pazienti con compromissione epatica grave se comparati ai volontari sani. L'esposizione ai metaboliti, inclusi i metaboliti attivi, era diminuita. Per il metabolita attivo 183C91, AUC e  $C_{max}$  erano ridotte del 33% e 44% rispettivamente in pazienti con compromissione epatica moderata e dell'82% e 90% rispettivamente in pazienti con compromissione epatica grave.

La farmacocinetica di zolmitriptan in soggetti sani anziani era simile a quella in volontari giovani sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Effetti preclinici, negli studi di tossicità con dose singola e ripetuta, sono stati osservati solo con esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione nell'uomo.

In base ai risultati degli studi di tossicità genetica in vivo ed in vitro, non sono presumibili effetti genotossici di zolmitriptan nelle normali condizioni di impiego clinico.

Negli studi di cancerogenesi nel ratto e nel topo non sono stati osservati tumori di rilevanza clinica.

Come altri agonisti dei recettori 5HT<sub>1B/1D</sub>, zolmitriptan si lega alla melanina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio, anidro  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Magnesio stearato  
Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio.

#### *Confezioni:*

ZOLMITRIPTAN DOC Generici 2.5 mg compresse rivestite con film: 2, 3, 6 o 9 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2,5 mg compresse rivestite con film 039887056	2 compresse in blister Al/Al	AIC n.
2,5 mg compresse rivestite con film 039887068	3 compresse in blister Al/Al	AIC n.
2,5 mg compresse rivestite con film 039887070	6 compresse in blister Al/Al	AIC n.
2,5 mg compresse rivestite con film 039887082	9 compresse in blister Al/Al	AIC n.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco