

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponesta 2,5 mg compresse rivestite con film

Ponesta 5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zolmitriptan.

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

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

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 100 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 200 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, tonde, biconvesse, gialle o rosa contenenti rispettivamente 2,5 mg e 5 mg di zolmitriptan. Le compresse recano impressa la lettera "Z" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose di Ponesta compresse raccomandata per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2,5 mg. Si consiglia di assumere le compresse di Ponesta il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia esse sono efficaci anche se assunte in una fase più tardiva.

Le compresse devono essere ingoiate intere e con acqua.

Se i sintomi dell'emicrania dovessero ricomparire entro 24 ore dalla risposta iniziale, può essere presa una seconda dose. Qualora fosse necessaria una seconda dose, questa non deve essere presa 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.

Se il paziente non ha ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi seguenti possono essere considerate dosi di Ponesta di 5 mg.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg. Ponesta non deve essere assunto in più di 2 somministrazioni in un periodo di 24 ore.
Ponesta non è indicato per la profilassi dell'emicrania.

Utilizzo nei Bambini (sotto i 12 anni di età)

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

Adolescenti (12-17 anni di età)

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

Utilizzo nei pazienti di 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 Ponesta, negli anziani non è raccomandato.

Pazienti con insufficienza epatica

Il metabolismo di zolmitriptan è ridotto nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2). Per pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, si raccomanda una dose massima di 5 mg in 24 ore. Tuttavia, non è richiesto aggiustamento della dose per pazienti con insufficienza 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 paragrafo 4.3 e paragrafo 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 in 24 ore.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ponesta è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota verso zolmitriptan o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione moderata o grave e ipertensione lieve non controllata.

Questa classe di composti (agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}) è stata associata a vasospasmo coronarico, di conseguenza i pazienti con patologia cardiaca ischemica sono stati esclusi dagli studi clinici.

Pertanto, Ponesta 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 indicativi di una patologia cardiaca ischemica.

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

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con storia di accidenti 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 di 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. Nei pazienti trattati con gli agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} sono stati descritti ictus ed altri eventi cerebrovascolari. E' da rilevare 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_{1B/1D} sono stati descritti vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico.

Ponesta non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache ischemiche (quali fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, ereditarietà) senza effettuare prima una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere prestata alle donne in periodo postmenopausale e agli uomini di età superiore a 40 anni con questi fattori di rischio. Attraverso tali valutazioni, tuttavia, non si è sempre in grado di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache, ed in casi molto rari, pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare di fondo hanno sviluppato eventi cardiaci seri.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, 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_{1B/1D}, 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*).

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

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può peggiorare la situazione. Se questa situazione si verifica o si sospetta, occorre consultare il medico e sospendere il trattamento. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalea frequente o quotidiana malgrado (o a causa di) uso regolare di farmaci per il trattamento della cefalea.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo senza che siano state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di zolmitriptan o dei suoi metaboliti attivi.

I dati relativi a soggetti sani suggeriscono che non vi sono interazioni farmacocinetiche o clinicamente significative fra zolmitriptan ed ergotamina. 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 (vedere 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 raccomanda un'assunzione massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore. I medicinali non devono essere assunti contemporaneamente se si somministrano dosi di moclobemide superiori a 150 mg bid.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore generale del citocromo P450, l'emivita e l'AUC di zolmitriptan sono risultate incrementate rispettivamente del 44% e del 48%. Inoltre l'emivita e l'AUC del metabolita attivo N-demetilato (183C91) sono risultate 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.

La selegilina (un inibitore delle MAO-B) e la fluoxetina (un SSRI) non hanno provocato alcuna interazione farmacocinetica con zolmitriptan. Tuttavia sono stati segnalati casi di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri 5HT_{1B/1D} agonisti, zolmitriptan può ritardare l'assorbimento di altri medicinali.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di altri 5HT_{1B/1D} agonisti nelle 24 ore successive al trattamento con zolmitriptan. Similmente, deve essere evitata la somministrazione di zolmitriptan nelle 24 ore successive all'uso di altri 5HT_{1B/1D} agonisti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nella donna non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale per l'uso in gravidanza. La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica effetti teratogeni diretti. Tuttavia, alcuni risultati degli studi di embriotossicità hanno suggerito 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 compromissione significativa delle prestazioni psicomotorie, valutate mediante test, con dosi fino a 20 mg di zolmitriptan. Si raccomanda 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

I possibili effetti indesiderati sono generalmente transitori, tendono a manifestarsi entro quattro ore dalla somministrazione, la somministrazione ripetuta non ne aumenta la frequenza e si risolvono spontaneamente senza ulteriori trattamenti.

Le seguenti definizioni si riferiscono all'incidenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di serietà.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati a seguito della somministrazione di zolmitriptan:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, inclusa orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Anomalie o disturbi sensoriali; vertigini; cefalea; iperestesia; parestesia; sonnolenza; sensazione 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; aumenti transitori della pressione sistemica
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale; nausea; vomito; secchezza delle fauci Disfagia
	Molto raro	Ischemia o infarto (es: ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che si possono presentare come diarrea sanguinolenta o dolore addominale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Comune	Debolezza muscolare; mialgia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
tessuto connettivo		
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Poliuria; pollachiuria
	Molto raro	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia; senso di pesantezza, tensione, dolore o pressione alla gola, al collo, agli arti o al torace

Alcuni sintomi possono fare parte dell'attacco stesso di emicrania.

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.

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 (vedere paragrafo 5.2) e pertanto, in caso di sovradosaggio con Ponesta compresse, il monitoraggio del paziente deve continuare 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 inclusa l'instaurazione ed il mantenimento della pervietà delle vie aeree, il supporto di una adeguata ossigenazione e ventilazione, il monitoraggio ed il 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 della serotonina (recettori 5HT₁)
Codice-ATC: N02CC03.

E' stato dimostrato che zolmitriptan è un agonista selettivo dei recettori 5HT_{1B/1D} che mediano la contrazione vascolare. Zolmitriptan ha un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT_{1B} e 5HT_{1D} ed una modesta affinità per i recettori 5HT_{1A}. Zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi di recettori 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) 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, sia 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 è costantemente efficace nell'emicrania con o senza aura e nell'emicrania associata al ciclo mestruale. Non è stato dimostrato che zolmitriptan, se preso durante l'aura, prevenga la cefalea emicranica e pertanto Ponesta deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emicrania.

In 696 adolescenti con emicrania, alle dosi di 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, uno studio clinico controllato non è riuscito a dimostrare la superiorità di zolmitriptan compresse rispetto al placebo. L'efficacia non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo zolmitriptan viene rapidamente e bene assorbito (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_{1B/1D} 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_{max} proporzionali alla dose, nell'ambito di un intervallo di dosi da 2.5 a 50 mg. L'assorbimento di zolmitriptan è rapido. Nei soggetti volontari sani il 75% della C_{max} è raggiunto entro 1 ora, dopodichè le concentrazioni plasmatiche di zolmitriptan vengono mantenute approssimativamente a questo livello fino a 4-5 ore dopo la somministrazione.

L'assorbimento di zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non vi è stata evidenza 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 un attacco di emicrania.

Zolmitriptan viene eliminato ampiamente mediante metabolizzazione epatica a cui segue l'escrezione urinaria 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 Ponesta. Più del 60% di una dose orale singola viene escreto nelle urine (principalmente sotto forma del metabolita acido indolo acetico) 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 di tutti i suoi metaboliti è ridotta (di 7-8 volte) nei pazienti con compromissione renale moderata o grave rispetto ai soggetti sani, anche se le AUC del composto originario e del suo metabolita attivo erano 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 parametri rientrano nel range di quelli evidenziati nei volontari sani.

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

Il profilo farmacocinetico di zolmitriptan in soggetti anziani sani è risultato simile a quello evidenziato nei soggetti volontari sani giovani.

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 cancerogenicità nel ratto e nel topo non sono stati osservati tumori di rilevanza clinica.

Come altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, 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

Macrogol (400 e 8000)

Ferro ossido (E 172: giallo - compresse da 2,5 mg; rosso - compresse da 5 mg)

Titanio diossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese da 2,5 o 5 mg confezionate in blister contenenti: 3, 6 (con o senza contenitore), 12 o 18 compresse.

Il blister è di poliammide Al-PVC/Al.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Simesa S.p.A.

Palazzo Galileo

Via F. Sforza

Basiglio (MI)

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"2,5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533011

"2,5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533023

"2,5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister al-pvc/al con contenitore A.I.C. 033533035

"2,5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533047

"2,5 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533050

"5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533062

"5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533074

"5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister al-pvc/al con contenitore A.I.C. 033533086

"5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533098

"5 mg compresse rivestite con film" 18 compresse in blister al-pvc/al A.I.C. 033533100

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 agosto 1997

Data dell'ultimo rinnovo: 30 novembre 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponesta Rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili.

Ponesta Rapimelt 5 mg compresse orodispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zolmitriptan

Ogni compressa orodispersibile da 2,5 mg contiene 2,5 mg di zolmitriptan.
Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 5 mg di zolmitriptan.

Eccipienti:

Ogni compressa orodispersibile da 2,5 mg contiene 5 mg di aspartame.

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 10 mg di aspartame.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

La compressa orodispersibile da 2,5 mg è bianca, appiattita, tonda, con i bordi smussati. La compressa reca l'impressione della lettera "Z" su un lato.

La compressa orodispersibile da 5 mg è bianca, appiattita, tonda, con i bordi smussati. La compressa reca l'impressione della lettera "Z 5" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose di Ponesta Rapimelt raccomandata per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2,5 mg. Si consiglia di assumere Ponesta Rapimelt il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia il medicinale è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

Non è necessario assumere la compressa con liquidi. La compressa si scioglie sulla lingua e viene ingerita con la saliva. Questa formulazione può essere usata nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi o per evitare la nausea ed il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse con i liquidi. Tuttavia può verificarsi un ritardo nell'assorbimento di zolmitriptan da Rapimelt che può causare un ritardato inizio dell'effetto.

Il blister deve essere aperto come illustrato sul foglio di alluminio (non premere sul blister per estrarre la compressa). La compressa di Ponesta Rapimelt deve essere posta sulla lingua, dove si scioglie, e viene ingerita con la saliva.

Se i sintomi dell'emicrania dovessero ricomparire entro 24 ore dalla risposta iniziale, può essere presa una seconda dose. Qualora fosse necessaria una seconda dose, questa non deve essere presa 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.

Se il paziente non ha ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi seguenti possono essere considerate dosi di Ponesta Rapimelt di 5 mg.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg. Ponesta Rapimelt non deve essere assunto in più di 2 somministrazioni in un periodo di 24 ore.

Ponesta Rapimelt non è indicato per la profilassi dell'emicrania.

Utilizzo nei bambini (sotto i 12 anni di età)

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

Adolescenti (12-17 anni di età)

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

Utilizzo nei pazienti con più di 65 anni di età

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

Pazienti con insufficienza epatica

Il metabolismo di zolmitriptan è ridotto nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2). Per pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, si raccomanda una dose massima di 5 mg in 24 ore. Tuttavia, non è richiesto aggiustamento della dose per pazienti con insufficienza 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 paragrafo 4.3 e paragrafo 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 in 24 ore.

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

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

4.3 Controindicazioni

Ponesta Rapimelt è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota verso zolmitriptan o verso uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione moderata o grave e ipertensione lieve non controllata.

Questa classe di composti (agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}) è stata associata a vasospasmo coronarico, di conseguenza i pazienti con patologia cardiaca ischemica sono stati esclusi dagli studi clinici.

Pertanto, Ponesta Rapimelt 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 indicativi di una patologia cardiaca ischemica.

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

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con storia di accidenti cerebrovascolari (CVA) 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 di 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. Nei pazienti trattati con gli agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} sono stati descritti ictus ed altri eventi cerebrovascolari. E' da rilevare 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_{1B/1D} sono stati descritti vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico.

Ponesta Rapimelt non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache ischemiche (quali fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, ereditarietà) senza effettuare prima una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere prestata alle donne in periodo postmenopausale e agli uomini di età superiore a 40 anni con questi fattori di rischio. Attraverso tali valutazioni, tuttavia, non si è sempre in grado di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache, ed in casi molto rari, pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare di fondo hanno sviluppato eventi cardiaci seri.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, 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 finchè non sia stata effettuata una adeguata valutazione medica.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} 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.

I pazienti affetti da fenilchetonuria devono essere informati che Ponesta Rapimelt contiene fenilalanina (un componente dell'aspartame). Una compressa da 2,5 mg contiene 2,81 mg di fenilalanina, una compressa da 5 mg contiene 5,62 mg di fenilalanina.

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

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

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può peggiorare la situazione. Se questa situazione si verifica o si sospetta, occorre consultare il medico e sospendere il trattamento. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalea frequente o quotidiana malgrado (o a causa di) uso regolare di farmaci per il trattamento della cefalea

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti studi di interazione con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo senza che siano state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di zolmitriptan o dei suoi metaboliti attivi.

I dati relativi a soggetti sani suggeriscono che non vi sono interazioni farmacocinetiche o clinicamente significative fra zolmitriptan ed ergotamina. 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 dall'uso di zolmitriptan, prima di somministrare un prodotto contenente ergotamina (vedere 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 raccomanda un'assunzione massima di 5 mg di zolmitriptan nelle 24 ore. I medicinali non devono essere assunti contemporaneamente se si somministrano dosi di moclobemide superiori a 150 mg bid.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore generale del citocromo P450, l'emivita e l'AUC di zolmitriptan sono risultate incrementate rispettivamente del 44% e del 48%. Inoltre l'emivita e l'AUC del metabolita attivo N-demetilato (183C91) sono risultate raddoppiate.

Quindi, in pazienti che assumono cimetidina, è raccomandata una dose massima di zolmitriptan nelle 24 ore di 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.

La selegilina (un inibitore delle MAO-B) e la fluoxetina (un SSRI) non hanno provocato alcuna interazione farmacocinetica con zolmitriptan. Tuttavia sono stati segnalati casi di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri 5HT_{1B/1D} agonisti, zolmitriptan può ritardare l'assorbimento di altri medicinali.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di altri 5HT_{1B/1D} agonisti nelle 24 ore successive al trattamento con zolmitriptan. Similmente, deve essere evitata la somministrazione di zolmitriptan nelle 24 ore successive all'uso di altri 5HT_{1B/1D} agonisti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nella donna non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale per l'uso in gravidanza. La valutazione di studi sperimentali negli animali non indica effetti teratogeni diretti. Tuttavia, alcuni risultati degli studi di embriotossicità hanno suggerito 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 compromissione significativa delle prestazioni psicomotorie, valutate mediante test, con dosi fino a 20 mg di zolmitriptan. Si raccomanda 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

I possibili effetti indesiderati sono generalmente transitori, tendono a manifestarsi entro quattro ore dalla somministrazione, la somministrazione ripetuta non ne aumenta la frequenza e si risolvono spontaneamente senza ulteriori trattamenti.

Le seguenti definizioni si riferiscono all'incidenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di serietà.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati a seguito della somministrazione di zolmitriptan:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, inclusa orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Comune	Anomalie o disturbi sensoriali; vertigini; cefalea; iperestesia; parestesia; sonnolenza; sensazione 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; aumenti transitori della pressione sistemica
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale; nausea; vomito; secchezza delle fauci Disfagia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
	Molto raro	Ischemia o infarto (es: ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che si possono presentare come diarrea sanguinolenta o dolore addominale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Debolezza muscolare; mialgia
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Poliuria; pollachiuria
	Molto raro	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia; senso di pesantezza, tensione, dolore o pressione alla gola, al collo, agli arti o al torace

Alcuni sintomi possono fare parte dell'attacco stesso di emicrania.

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.

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 (vedere paragrafo 5.2) e pertanto, in caso di sovradosaggio con Ponesta Rapimelt compresse orodispersibili, il monitoraggio del paziente deve continuare 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 inclusa l'instaurazione ed il mantenimento della pervietà delle vie aeree, il supporto di una adeguata ossigenazione e ventilazione, monitoraggio ed il 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 della serotonina (recettori 5HT₁)
Codice-ATC: N02CC03.

E' stato dimostrato che zolmitriptan è un agonista selettivo dei recettori 5HT_{1B/1D} che mediano la contrazione vascolare. Zolmitriptan ha un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT_{1B} e 5HT_{1D} ed una modesta affinità per i recettori 5HT_{1A}. Zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi di recettori 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) 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, sia 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 Ponesta 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, quando somministrato come compresse orali convenzionali, è costantemente efficace nell'emigrania con o senza aura e nell'emigrania associata al ciclo mestruale. Non è stato dimostrato che zolmitriptan, quando somministrato come compresse orali convenzionali, se preso durante l'aura, prevenga la cefalea emigranica e pertanto Ponesta Rapimelt deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emigrania.

In 696 adolescenti con emigrania, alle dosi di 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, uno studio clinico controllato non è riuscito a dimostrare la superiorità di zolmitriptan compresse rispetto al placebo. L'efficacia non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via orale di Ponesta compresse convenzionali, nell'uomo zolmitriptan viene rapidamente e bene assorbito (almeno al 64%). 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_{1B/1D} 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_{max} proporzionali alla dose, nell'ambito di un intervallo di dosi da 2,5 a 50 mg. L'assorbimento di zolmitriptan è rapido. Nei soggetti volontari sani il 75% della C_{max} è raggiunto entro 1 ora, dopodichè le concentrazioni plasmatiche di zolmitriptan vengono mantenute approssimativamente a questo livello fino a 4-5 ore dopo la

somministrazione. L'assorbimento di zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non vi è stata evidenza 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 un attacco di emicrania.

Ponesta Rapimelt è risultato bioequivalente rispetto alla compressa convenzionale, in termini di AUC e di C_{max} , per zolmitriptan e per il suo metabolita attivo 183C91.

I dati di farmacologia clinica mostrano che il t_{max} di zolmitriptan, nelle compresse orodispersibili, può essere ritardato (range da 0,6 a 5 ore, mediana 3 ore) rispetto a quello delle compresse convenzionali (range da 0,5 a 3 ore, mediana 1,5 ore). Il t_{max} del metabolita attivo è risultato simile in entrambe le formulazioni (mediana 3 ore).

Zolmitriptan viene eliminato ampiamente mediante metabolizzazione epatica a cui segue l'escrezione urinaria dei metaboliti. I metaboliti principali sono tre: l'acido indol 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 Ponesta. Più del 60% di una dose orale singola viene escreto nelle urine (principalmente sotto forma del metabolita acido indol acetico) e circa il 30% viene escreto nelle feci, soprattutto come prodotto originario 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 di tutti i suoi metaboliti è ridotta (di 7-8 volte) nei pazienti con compromissione renale moderata o grave rispetto ai soggetti sani, anche se le AUC del composto originario e del suo metabolita attivo erano 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 parametri rientrano nel range di quelli evidenziati nei volontari sani.

Uno studio condotto per valutare l'effetto della insufficienza epatica sulla farmacocinetica di zolmitriptan ha mostrato che l'AUC e la C_{max} erano aumentate rispettivamente del 94% e del 50% in pazienti con insufficienza epatica moderata e

rispettivamente del 226% e 47% in pazienti con insufficienza epatica grave rispetto ai volontari sani. L'esposizione ai metaboliti, compreso il metabolita attivo, era diminuita. Per il metabolita attivo 183C91, AUC e Cmax erano ridotte rispettivamente del 33% e del 44% in pazienti con insufficienza epatica moderata e rispettivamente del 82% e 90% in pazienti con insufficienza epatica grave.

Il profilo farmacocinetico di zolmitriptan in soggetti anziani sani è risultato simile a quello evidenziato nei soggetti volontari sani giovani.

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 cancerogenicità nel ratto e nel topo non sono stati osservati tumori di rilevanza clinica.

Come altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, zolmitriptan si lega alla melanina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aspartame E-951
Acido citrico anidro
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Magnesio stearato
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Aroma arancio - SN027512
Sodio bicarbonato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse orodispersibili da 2,5 mg: 3 anni.
Compresse orodispersibili da 5 mg: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse da 2,5 o da 5 mg confezionate in blister con foglio di alluminio staccabile.

Scatole di cartone contenenti: 2, 6 o 12 (2x6) compresse con o senza contenitore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Simesa S.p.A.

Palazzo Galileo

Via F. Sforza

Basiglio (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister al con contenitore A.I.C. 033533148

"rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister al A.I.C. 033533112

"rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister al A.I.C. 033533124

"rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister al con contenitore A.I.C. 033533151

"rapimelt 2,5 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister al A.I.C. 033533136

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister al A.I.C. 033533163

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister al A.I.C. 033533175

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister al A.I.C. 033533187

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister al con contenitore A.I.C. 033533199

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister al con contenitore A.I.C. 033533201

"rapimelt 5 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister al con contenitore A.I.C. 033533213

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 agosto 1997

Data dell'ultimo rinnovo: 30 novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponesta 5 mg/dose spray nasale, soluzione.

Ponesta 2,5 mg/dose spray nasale, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zolmitriptan

Ponesta 5 mg/dose spray nasale contiene zolmitriptan 50 mg/ml, corrispondenti a 5 mg di zolmitriptan per dose.

Ponesta 2,5 mg/dose spray nasale contiene zolmitriptan 25 mg/ml, corrispondenti a 2,5 mg di zolmitriptan per dose. -

La soluzione è tamponata a pH 5,0.

Il dispositivo è progettato per una sola singola dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione.

Liquido chiaro, da incolore a giallo. Dispositivo spray nasale contenente un flaconcino in vetro da una singola dose unitaria.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ponesta spray nasale è indicato nel trattamento acuto della cefalea emicranica con o senza aura e della cefalea a grappolo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'emicrania

Adulti

La dose di Ponesta spray nasale raccomandata per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2,5 mg o di 5 mg. Se il paziente non ha ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi seguenti possono essere considerate dosi di 5 mg.

Si consiglia di assumere Ponesta spray nasale il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia esso è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

Adolescenti (di età superiore a 12 anni)

La dose di Ponesta spray nasale raccomandata per il trattamento di un attacco di emicrania è di 2,5 mg o di 5 mg. Se il paziente non ha ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 2,5 mg, per gli attacchi seguenti possono essere considerate dosi di 5 mg. Negli adolescenti la dose di 2,5 mg non è stata studiata (vedere paragrafo 5.1).

Si consiglia di assumere Ponesta spray nasale il più presto possibile dall'inizio della cefalea emicranica, tuttavia esso è efficace anche se assunto in una fase più tardiva.

Ponesta spray nasale si somministra in dose singola direttamente in una narice.

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 presa 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.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg, pertanto zolmitriptan non deve essere assunto in più di 2 somministrazioni da 5 mg in un periodo di 24 ore.

Per i pazienti adulti Ponesta spray nasale è un'alternativa alla formulazione orale in compresse di Ponesta e può essere di particolare beneficio nei pazienti affetti da nausea e da vomito durante l'attacco di cefalea emicranica. Tuttavia, è da notare che uguali dosi di Ponesta compresse e Ponesta spray nasale possono non avere identica efficacia (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento della cefalea a grappolo:

I pazienti con cefalea a grappolo possono manifestare un'occlusione alla narice dallo stesso lato del dolore. In questi casi si raccomanda di somministrare Ponesta spray nasale nella narice controlaterale al lato del dolore.

La dose di Ponesta spray nasale raccomandata per il trattamento di un attacco di cefalea a grappolo è di 5 mg o di 10 mg.

Se il paziente non ha ottenuto una risposta soddisfacente con la dose di 5 mg, per gli attacchi seguenti possono essere efficaci dosi di 10 mg.

Si consiglia di assumere Ponesta spray nasale il più presto possibile dall'inizio della cefalea a grappolo.

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg, pertanto zolmitriptan non deve essere assunto in più di 1 somministrazione da 10 mg o due somministrazioni da 5 mg in un periodo di 24 ore.

Ponesta spray nasale non è indicato per la profilassi dell'emicrania o della cefalea a grappolo.

Utilizzo nei bambini (sotto i 12 anni di età)

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

Utilizzo nei pazienti di età superiore a 65 anni

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Dosaggio raccomandato nelle interazioni (vedere paragrafo 4.5)

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso zolmitriptan o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione moderata e grave o ipertensione lieve non controllata.

Questa classe di composti (agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}) è stata associata a vasospasmo coronarico, di conseguenza, i pazienti con patologia cardiaca ischemica sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, Ponesta spray nasale 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 indicativi di una patologia cardiaca ischemica.

La somministrazione concomitante di zolmitriptan con ergotamina, o ergotamina derivati (inclusa metisergide) e con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con storia di accidenti 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

Ponesta spray nasale deve essere somministrato solamente quando sia stata effettuata una diagnosi certa di emicrania o di cefalea a grappolo. Come con altre terapie acute per la cefalea, prima di trattare pazienti non diagnosticati precedentemente come emicranici o sofferenti di cefalea a grappolo ed in pazienti che presentino sintomi atipici, deve essere posta cautela al fine di escludere altre patologie neurologiche potenzialmente gravi. Zolmitriptan non è indicato per l'impiego nell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica. Nei pazienti trattati con gli agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} sono stati descritti ictus ed altri eventi cerebrovascolari. E' da rilevare che in questi pazienti vi è un maggior rischio di eventi cerebrovascolari.

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

In casi molto rari, come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, sono stati descritti vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico. Prima di iniziare il trattamento con zolmitriptan, nei pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache ischemiche (quali fumo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, familiarità), andrebbe effettuata a priori una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare attenzione deve essere prestata alle donne in periodo postmenopausale e agli uomini di età superiore a 40 anni con questi fattori di rischio.

Attraverso tali valutazioni, non si è sempre in grado tuttavia di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache, ed in casi molto rari, pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare di fondo hanno sviluppato eventi cardiaci gravi.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, sono stati descritti dopo la somministrazione di zolmitriptan senso di pesantezza, oppressione o tensione precordiale (vedere paragrafo 4.8).

Se comparissero dolore toracico o altri 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_{1B/1D} sono stati descritti aumenti transitori della pressione arteriosa 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 erballi contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

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

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può peggiorare la situazione. Se questa situazione si verifica o si sospetta, occorre consultare il medico e sospendere il trattamento. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalea frequente o quotidiana malgrado (o a causa di) uso regolare di farmaci per il trattamento della cefalea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni **Interazioni farmacodinamiche**

I dati relativi a soggetti sani suggeriscono che non vi sono interazioni cliniche significative fra zolmitriptan ed ergotamina. 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 (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni farmacocinetiche (effetti di zolmitriptan sui parametri farmacocinetici di altri prodotti medicinali)

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. I prodotti medicinali non devono essere assunti contemporaneamente nel caso in cui si utilizzino dosi di moclobemide superiori a 150 mg bid in die.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore generale del citocromo P450, l'emivita e l'AUC di zolmitriptan risultano incrementate rispettivamente del 44% e del 48%. Inoltre l'emivita e l'AUC del suo metabolita attivo N-demetilato (183C91) risultano raddoppiate.

Quindi, in pazienti che assumono cimetidina, è raccomandata una dose di zolmitriptan nelle 24 ore non superiore a 5 mg.

Il trattamento con inibitori specifici del CYP 1A2 può aumentare i livelli plasmatici di zolmitriptan e ridurre le concentrazioni del metabolita attivo. Non è nota l'importanza clinica di quest'effetto. Quindi, con sostanze di questo tipo, come fluvoxamina e chinoloni (es: ciprofloxacina), si raccomanda di ridurre il dosaggio.

La selegilina (un inibitore delle MAO-B) e la fluoxetina (un SSRI) non hanno provocato alcuna interazione farmacocinetica con zolmitriptan. Tuttavia, sono stati segnalati casi di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri 5HT_{1B/1D} agonisti, zolmitriptan può ritardare l'assorbimento di altri prodotti medicinali.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di altri 5HT_{1B/1D} agonisti nelle 24 ore successive al trattamento con zolmitriptan. Similmente, deve essere evitata la somministrazione di zolmitriptan nelle 24 ore successive all'uso di altri 5HT_{1B/1D} agonisti.

Interazioni farmacocinetiche (effetti di altri prodotti medicinali sui parametri farmacocinetici di zolmitriptan)

Sono stati condotti studi di interazione con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo senza che siano state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di zolmitriptan o dei suoi metaboliti attivi.

L'assorbimento e i parametri farmacocinetici di Ponesta spray nasale non risultano alterati dalla precedente somministrazione di xilometazolina, un vasocostrittore simpaticomimetico.

Gli studi di interazione discussi nei precedenti paragrafi sono stati condotti sugli adulti, tuttavia non ci sono indicazioni in merito ad un diverso profilo di interazioni negli adolescenti.

4.6 Gravidanza ed 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 che devono guidare o utilizzare macchinari in quanto, durante l'attacco emicranico, si possono manifestare sonnolenza e altri sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

I possibili effetti indesiderati sono generalmente transitori, tendono a manifestarsi entro quattro ore dalla somministrazione, la somministrazione ripetuta non ne aumenta la frequenza e si risolvono spontaneamente senza ulteriori trattamenti.

Le seguenti definizioni si riferiscono all'incidenza degli effetti indesiderati:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10000$).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito della somministrazione di zolmitriptan:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, inclusa orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Alterazioni del gusto Anomalie o disturbi sensoriali; vertigini; cefalea; iperestesia; parestesia; sonnolenza; sensazione 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; aumenti transitori della pressione sistemica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Rinorragia; disturbi della cavità nasale. Riniti non infettive
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale; nausea; vomito; secchezza delle fauci Disfagia
	Molto raro	Ischemia o infarto (es: ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che si possono presentare come diarrea sanguinolenta o dolore addominale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Debolezza muscolare; mialgia
Patologie renali ed urinarie	Non comune	Poliuria; pollachiuria
	Molto raro	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia; senso di pesantezza, tensione, dolore o pressione alla gola, al collo, agli arti o al torace

L'incidenza degli eventi avversi locali è stata dose correlata.
Alcuni sintomi possono fare parte dell'attacco stesso di emicrania.

La frequenza, il tipo e la gravità degli effetti indesiderati sono simili sia negli adulti sia negli adolescenti.

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.

4.9 Sovradosaggio

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

L'emivita di eliminazione di zolmitriptan è compresa fra 2,5 e 3 ore (vedere paragrafo 5.2 ') e pertanto, in caso di sovradosaggio con Ponesta spray nasale, 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

Gruppo Farmacoterapeutico: agonisti selettivi della serotonina (5HT₁).

Codice ATC: N02CC03.

E' stato dimostrato che zolmitriptan è un agonista selettivo dei recettori 5HT_{1B/1D} che mediano la contrazione vascolare. Zolmitriptan ha un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT_{1B} e 5HT_{1D}, ed una modesta affinità per i recettori 5HT_{1A}. Zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi di recettori 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) 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, sia 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 la percentuale di pazienti con effetti collaterali è aumentata con l'aumentare della dose (vedere paragrafo 4.8 ').

Trattamento acuto della cefalea emicranica:

In uno studio clinico che ha valutato più di 1300 pazienti emicranici e in cui Ponesta spray nasale è stato utilizzato per trattare fino a 3 attacchi di cefalea emicranica, la dose di 2,5 mg ha ridotto, 2 ore dopo dalla somministrazione, l'intensità della cefalea da grave/moderata a lieve/assente nel 59% degli attacchi, portando alla scomparsa del dolore nel 26% degli attacchi. Con la dose di 5 mg i risultati corrispondenti sono stati pari rispettivamente a 70% e 36%, mentre con placebo i risultati sono stati pari rispettivamente a 31% e 8%. Un effetto iniziale statisticamente significativo è stato osservato in seguito alla somministrazione di entrambe le dosi dopo 15 minuti (nel 8% e nel 11% degli attacchi trattati, rispettivamente, con Ponesta spray nasale 2,5 mg e 5 mg, rispetto al 5% riscontrato con placebo). A causa dei differenti profili farmacocinetici tra la formulazione orale e quella nasale, l'efficacia nei pazienti trattati con 2,5 mg di spray nasale può non essere sufficiente ai tempi di rilevazione tardivi rispetto all'efficacia della formulazione in compresse da 2,5 mg.

Ponesta, nella formulazione in compresse convenzionali, è ugualmente efficace nell'emicrania con o senza aura e nell'emicrania associata al ciclo mestruale. Non è stato dimostrato che zolmitriptan compresse convenzionali, se preso durante l'aura, prevenga la cefalea emicranica e pertanto Ponesta spray nasale deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emicrania.

Adolescenti con cefalea emicranica:

Uno studio multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato, controllato con placebo, crossover a 2 vie, è stato condotto per valutare l'efficacia dello zolmitriptan spray nasale 5 mg nasale nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania. Lo studio comprendeva un trattamento con placebo in singolo cieco per i due attacchi in 171 adolescenti valutati di età compresa fra 12 e 17 anni. I risultati degli endpoint primari per la risposta ad un'ora, (definiti come un miglioramento dell'intensità dell'emicrania da grave-moderata a lieve-assente, e della risposta a due ore, sono stati rispettivamente di 58.1% vs. 43.3% ($p = 0.013$) e di 51.4% vs. 33.1% ($p = 0.003$) per zolmitriptan vs. placebo, rispettivamente. Inoltre, il 27.7% ed il 39.2% dei pazienti trattati con zolmitriptan erano liberi da dolore, rispettivamente, dopo una e due ore, a confronto con il 10.2% ed il 18.9% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0.001$).

Trattamento acuto della cefalea a grappolo:

Due studi clinici controllati con disegno comparabile hanno avuto un totale combinato di 121 pazienti, ciascuno trattato fino a 3 attacchi di cefalea a grappolo. Da un'analisi combinata di questi due studi, la riduzione della cefalea da molto grave/moderata a lieve/nessuna è risultata statisticamente significativa nel 48.3% dei pazienti trattati con Ponesta spray nasale da 5 mg dopo 30 minuti dalla

somministrazione verso il 29.5% dei pazienti trattati con placebo. L'eliminazione completa del dolore si è avuta nel 34.8% dei pazienti trattati rispetto il 19.3% dei pazienti trattati con placebo. I risultati corrispondenti per la dose di 10 mg sono stati 63.1% di risposta alla cefalea e 44.0% di eliminazione completa del dolore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito della somministrazione intranasale, una frazione della dose appare essere assorbita direttamente nel naso-faringe. Il profilo farmacocinetico individuale di zolmitriptan, dopo somministrazione in spray nasale, mostra tipicamente due picchi a 0,5 ed a 5 ore dopo la somministrazione. Il T_{max} medio è pari a circa 2 ore. In seguito alla somministrazione di zolmitriptan spray nasale a volontari sani, una media del 40% della C_{max} viene raggiunta 15 minuti dopo la somministrazione.

Zolmitriptan è metabolizzato dal CYP1A2 nel metabolita attivo, N-demetilzolmitriptan (183C91). Il metabolita attivo è ulteriormente metabolizzato attraverso le MAO-A. Il T_{max} medio di 183C91 è leggermente più tardivo (circa 3 ore con la dose di 2,5 mg e circa 5 ore con la dose di 5 mg). Le concentrazioni plasmatiche di zolmitriptan e di 183C91 si mantengono fino a 6 ore, con una concentrazione media a 6 ore approssimativamente pari al 40% della C_{max} per zolmitriptan e al 60% della C_{max} per 183C91. L'eliminazione di zolmitriptan e del metabolita attivo 183C91 sembrano simili dopo somministrazione orale e intranasale; l'emivita media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di circa 3 ore sia per zolmitriptan, sia per 183C91. Il confronto fra l'AUC riscontrata dopo la somministrazione di 2,5 mg per via intranasale (22,4 ng · hr/ml) e l'AUC riscontrata dopo la somministrazione di 2,5 mg per via orale (22,0 ng · hr/ml) dimostra che la biodisponibilità di zolmitriptan per via intranasale è pari al 102% di quella riscontrata con la somministrazione orale.

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

L'assorbimento di zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non vi sono stati segni di accumulo dopo somministrazione ripetuta di zolmitriptan per via orale.

La concentrazione plasmatica di zolmitriptan e dei suoi metaboliti è più bassa nelle prime 4 ore dopo la somministrazione per via orale 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 farmacologicamente 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 esso contribuisca all'effetto terapeutico. Più del 60% di una dose orale singola viene escreto nelle urine, principalmente sotto forma del metabolita

acido indolo-acetico e circa il 30% viene escreto nelle feci, soprattutto come prodotto immodificato.

Le concentrazioni plasmatiche e i parametri farmacocinetici di zolmitriptan e dei tre metaboliti principali riscontrati con la formulazione in spray nasale e in compresse convenzionali sono simili.

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 approssimativamente del 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 di tutti i suoi metaboliti è ridotta (di 7-8 volte rispetto ai volontari sani) nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, 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 condotto per valutare l'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di zolmitriptan ha mostrato che l'AUC e la C_{max} erano aumentate rispettivamente del 94% e del 50% in pazienti con insufficienza epatica moderata e rispettivamente del 226% e 47% in pazienti con insufficienza epatica grave rispetto ai volontari sani. L'esposizione ai metaboliti, compreso il metabolita attivo, era diminuita. Per il metabolita attivo 183C91, AUC e C_{max} erano ridotte rispettivamente del 33% e del 44% in pazienti con insufficienza epatica moderata e rispettivamente del 82% e 90% in pazienti con insufficienza epatica grave.

Il profilo farmacocinetico di zolmitriptan in soggetti anziani sani è risultato simile a quello evidenziato nei soggetti volontari sani giovani. I risultati farmacocinetici sono simili sia negli adolescenti sia negli adulti.

L'esposizione di zolmitriptan è simile o leggermente ridotta negli adolescenti se confrontata con gli adulti. Corrispondentemente, l'esposizione del metabolita attivo è un po' aumentata. Le differenze probabilmente sono prive di rilevanza clinica.

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_{1B/1D}, zolmitriptan si lega alla melanina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro

Sodio fosfato dibasico (diidrato o dodecaidrato)

Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Ponesta 2,5 mg/dose spray nasale, soluzione: 2 anni.

Ponesta 5 mg/dose spray nasale, soluzione: 30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro Ph. Eur. Tipo I con tappi in gomma clorobutilica e dispositivo spray.

Ponesta 5 mg/dose spray nasale, soluzione: la dose unitaria per dispositivo spray contiene 0,1 ml di soluzione.

Confezioni da: 1, 2, 6 o 18 spray nasali da una dose unitaria.

Ponesta 2,5 mg/dose spray nasale, soluzione: la dose unitaria per dispositivo spray contiene 0,1 ml di soluzione.

Confezioni da: 1, 2 o 6 spray nasali da una dose unitaria.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Simesa S.p.A

Via F. Sforza, Palazzo Galileo

20080 Basiglio

Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ponesta 5 mg/dose spray nasale, soluzione:

Confezione da 1 spray nasale monodose: AIC 033533252

Confezione da 2 spray nasali monodose: AIC 033533264

Confezione da 6 spray nasali monodose: AIC 033533276

Confezione da 18 spray nasali monodose: AIC 033533288

Ponesta 2,5 mg/dose spray nasale, soluzione:

Confezione da 1 spray nasale monodose: AIC 033533225

Confezione da 2 spray nasali monodose: AIC 033533237

Confezione da 6 spray nasali monodose: AIC 033533249

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12.04.2010

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco