

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia 2,5 mg compresse orodispersibili
Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

ogni compressa orodispersibile da 2,5 mg contiene 4 mg di aspartame.
ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 8 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia 2,5 mg compresse orodispersibili sono compresse bianche, piatte e rotonde, del diametro di 7,5 mm.

Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse orodispersibili sono compresse bianche, piatte e rotonde, del diametro di 9,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della cefalea emicranica, con o senza aura.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per dosi non realizzabili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili anche altri dosaggi del medicinale.

La dose raccomandata di zolmitriptan per trattare un attacco di emicrania è 2,5 mg. Sebbene sia consigliabile assumere lo zolmitriptan il prima possibile dopo l'insorgenza della cefalea emicranica, il farmaco è efficace anche in fasi successive dell'attacco.

Qualora, dopo una risposta iniziale, i sintomi dell'emicrania dovessero manifestarsi nuovamente nell'arco di 24 ore, può essere assunta una seconda dose. Se è 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.

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

La dose totale giornaliera non deve superare i 10 mg. Nell'arco delle 24 ore non si devono assumere più di due dosi di zolmitriptan.

Lo zolmitriptan non è indicato per la profilassi dell'emicrania.

Popolazione pediatrica

Bambini (al di sotto dei 12 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia dello zolmitriptan compresse in pazienti pediatrici non sono state valutate. L'uso dello zolmitriptan nei bambini non è pertanto raccomandato.

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia di zolmitriptan compresse non è stata dimostrata nel contesto di studi clinici controllati con placebo per pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni. L'uso dello zolmitriptan negli adolescenti non è pertanto raccomandato.

Utilizzo in pazienti di età superiore ai 65 anni

La sicurezza e l'efficacia dello zolmitriptan in soggetti di età superiore ai 65 anni non sono state valutate. L'uso dello zolmitriptan negli anziani non è pertanto raccomandato.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

I pazienti che presentano una compromissione della funzione epatica di entità da lieve a moderata non necessitano di alcuna correzione del dosaggio; nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica è però raccomandata la somministrazione di una dose massima di 5 mg nelle 24 ore.

Pazienti con danno renale

Non è richiesta alcuna correzione del dosaggio nei pazienti con una clearance della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Interazioni che richiedono una correzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti in terapia con inibitori delle MAO-A è raccomandata una dose massima di 5 mg nell'arco delle 24 ore. Nei pazienti in terapia con cimetidina è raccomandata una dose massima di zolmitriptan di 5 mg nelle 24 ore.

Nei pazienti in terapia con specifici inibitori del CYP 1A2, quali fluvoxamina e chinoloni (p. es. ciprofloxacina), è raccomandata una dose massima di zolmitriptan di 5 mg nelle 24 ore.

Modo di somministrazione

Non è necessario prendere la compressa con del liquido, poiché la compressa si scioglie sulla lingua e viene ingerita con la saliva. Questa formulazione può essere utilizzata in situazioni in cui non siano disponibili liquidi, oppure per evitare la nausea e il vomito che potrebbero accompagnare l'ingestione di compresse con del liquido. La compressa orodispersibile può tuttavia associarsi a un ritardo nell'assorbimento dello zolmitriptan, che potrebbe ritardare l'insorgenza dell'azione terapeutica.

Il blister si apre sollevando il foglio di copertura (le compresse non devono essere spinte fuori dal foglio). La compressa deve essere posta sulla lingua, dove si dissolverà e sarà ingerita con la saliva.

4.3 Controindicazioni

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

Ipertensione di entità moderata o grave e ipertensione lieve incontrollata.

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. Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia non deve pertanto essere somministrato a pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio o che presentano cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o a pazienti che presentano sintomi o segni indicativi di una cardiopatia ischemica.

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

Lo zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (ACV) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Lo zolmitriptan è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lo zolmitriptan deve essere utilizzato soltanto dopo che è stata formulata una chiara diagnosi di emicrania. Come con altre terapie acute per l'emicrania, prima di trattare la cefalea in pazienti non diagnosticati precedentemente come emicranici e in pazienti emicranici che presentino sintomi atipici, deve essere osservata la debita cautela al fine di escludere altre patologie neurologiche potenzialmente gravi. L'uso dello zolmitriptan non è indicato nell'emicrania emiplegica, basilare o oftalmoplegica. Nei pazienti trattati con agonisti 5HT_{1B/1D} sono stati riferiti ictus e altri eventi cerebrovascolari. Occorre osservare che i soggetti emicranici potrebbero essere a rischio di sviluppare alcuni eventi cerebrovascolari.

Lo zolmitriptan non deve essere somministrato a pazienti affetti dalla 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 segnalati vasospasmo coronarico, angina pectoris e infarto miocardico. Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia non deve essere somministrato a pazienti che presentano fattori di rischio per cardiopatie ischemiche (quali tabagismo, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, ereditarietà) senza prima effettuare 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 presentano questi fattori di rischio. Tali valutazioni, tuttavia, non sempre consentono di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache e, 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}, dopo la somministrazione dello zolmitriptan sono stati riferiti senso di pesantezza, oppressione o pressione precordiale (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono dolore toracico o sintomi indicativi di una cardiopatia ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi di zolmitriptan finché non sia stata effettuata un'adeguata valutazione medica.

Come con altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, sono stati descritti aumenti transitori della pressione sanguigna sistemica in pazienti con e senza anamnesi di ipertensione. In casi molto

rari questi aumenti della pressione sanguigna si sono associati a eventi clinici significativi. Non si devono superare le dosi di zolmitriptan raccomandate.

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*).

In seguito a trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione di serotonina e norepinefrina (SNRI), è stata riferita sindrome serotoninergica (che include stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari). Queste reazioni possono essere gravi. Qualora il trattamento concomitante con zolmitriptan e un SSRI o un SNRI fosse clinicamente necessario, si raccomanda di istituire un'adeguata osservazione del paziente, in particolare all'avvio del trattamento, in caso di aumenti del dosaggio o di aggiunta di altri farmaci serotoninergici (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, è necessario consultare il medico e sospendere il trattamento. Nei pazienti che lamentano cefalea frequente o quotidiana malgrado (o a causa di) uso regolare di farmaci per il trattamento della cefalea si deve sospettare una diagnosi di abuso di farmaci.

Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione condotti con caffeina, ergotamina, diidroergotamina, paracetamolo, metoclopramide, pizotifene, fluoxetina, rifampicina e propranololo non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dello zolmitriptan o del suo metabolita attivo.

I dati acquisiti in soggetti sani suggeriscono l'assenza di interazioni farmacocinetiche o clinicamente significative tra lo zolmitriptan e l'ergotamina. Tuttavia, l'aumento del rischio di vasospasmo coronarico è una possibilità teorica e la somministrazione concomitante è controindicata. Si consiglia di attendere almeno 24 ore dall'uso di preparati contenenti ergotamina prima di somministrare lo zolmitriptan. Viceversa, si consiglia di aspettare almeno sei ore dalla somministrazione dello 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%) della AUC dello zolmitriptan e un incremento di 3 volte della AUC del metabolita attivo. Nei pazienti in terapia con un inibitore delle MAO-A è dunque raccomandata una dose massima di zolmitriptan di 5 mg nelle 24 ore. I medicinali non devono essere assunti contemporaneamente se si somministrano dosi di moclobemide superiori a 150 mg due volte al giorno.

Dopo somministrazione di cimetidina, un inibitore generale del citocromo P450, l'emivita e la AUC dello zolmitriptan sono risultate incrementate rispettivamente del 44% e del 48%. Inoltre l'emivita e la AUC del metabolita attivo N-demetilato (183C91) sono risultate raddoppiate. Nei pazienti in terapia con cimetidina è raccomandata una dose massima di zolmitriptan di 5 mg nelle 24 ore. Sulla base del profilo di interazione complessivo non può essere esclusa un'interazione con inibitori specifici del CYP 1A2. Pertanto, con sostanze di questo tipo, come fluvoxamina e chinoloni (p. es. ciprofloxacina) è raccomandata la medesima riduzione di dosaggio.

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

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

La somministrazione concomitante di altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} entro le 24 ore di trattamento con zolmitriptan deve essere evitata. Allo stesso modo, la somministrazione di zolmitriptan entro 24 ore dall'uso di altri agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D} deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale in gravidanza non è stata determinata. La valutazione degli studi sperimentali condotti sull'animale non indica effetti teratogeni diretti. Alcuni risultati emersi negli studi di embriotossicità hanno tuttavia suggerito una compromissione della vitalità embrionale. La somministrazione dello zolmitriptan deve essere valutata soltanto laddove il beneficio atteso per la madre superi qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento.

Gli studi condotti hanno dimostrato che lo zolmitriptan passa nel latte degli animali in lattazione. Non esistono dati relativi al passaggio dello zolmitriptan nel latte materno umano. Occorre dunque esercitare la debita cautela nel somministrare lo zolmitriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando di allattare al seno per 24 ore dopo il trattamento.

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

In un ristretto gruppo di soggetti sani non è emersa alcuna compromissione significativa delle prestazioni ai test psicomotori 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) poiché 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.

All'incidenza degli effetti indesiderati si applicano le seguenti definizioni: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti dopo la somministrazione dello zolmitriptan.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche.

Patologie del sistema nervoso

Comune: anomalie o disturbi sensoriali, capogiri, 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 sanguigna. Incrementi transitori della pressione sanguigna sistemica.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, nausea, vomito; bocca secca.

Molto raro: ischemia o infarto (es. ischemia intestinale, infarto intestinale, infarto splenico) che possono presentarsi sotto forma di diarrea emorragica o dolore addominale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: debolezza muscolare, mialgia.

Patologie renali e urinarie

Non comune: poliuria; aumento della frequenza urinaria.

Molto raro: urgenza urinaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, senso di pesantezza, oppressione, dolore o pressione alla gola, al collo, alle estremità o al torace.

Alcuni sintomi possono far parte dell'attacco emicranico 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.

4.9 Sovradosaggio

I volontari esposti a dosi singole da 50 mg hanno comunemente manifestato sedazione.

L'emivita di eliminazione delle compresse di zolmitriptan è di 2,5-3 ore (vedere paragrafo 5.2) e pertanto il monitoraggio dei pazienti dopo sovradosaggio con Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia compresse orodispersibili deve continuare per almeno 15 ore o per il tempo in cui persistono i sintomi o i segni.

Non esiste alcun antidoto specifico per lo zolmitriptan. In caso di intossicazione grave si raccomanda di attuare procedure di terapia intensiva, e in particolare stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree, garantire un'adeguata ossigenazione e ventilazione e monitorare e supportare il sistema cardiovascolare.

Non è noto quale sia l'effetto dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni sieriche dello zolmitriptan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti selettivi della serotonina (5HT₁). Codice ATC: N02CC03

Meccanismo d'azione

Lo zolmitriptan si è dimostrato un agonista selettivo dei recettori 5HT_{1B/1D} che mediano la contrazione vascolare. Lo zolmitriptan mostra un'elevata affinità per i recettori ricombinanti umani, 5HT_{1B} e 5HT_{1D} e una modesta affinità per i recettori 5HT_{1A}. Lo zolmitriptan non possiede affinità significativa o attività farmacologica nei confronti degli altri sottotipi recettoriali di 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) o nei confronti dei recettori adrenergici, istaminici, muscarinici o dopaminergici.

Effetti farmacodinamici

Nei modelli animali, la somministrazione dello zolmitriptan causa vasocostrizione nella circolazione arteriosa carotidea. Inoltre, studi sperimentali condotti nell'animale suggeriscono che lo 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).

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici condotti sullo zolmitriptan compresse convenzionali, l'insorgenza dell'efficacia si è manifestata dopo un'ora e un'efficacia crescente si è rilevata tra 2 e 4 ore sulla cefalea e su altri sintomi dell'emicrania, quali nausea, fotofobia e fonofobia.

Lo zolmitriptan, quando viene somministrato in forma di compresse orali convenzionali, mostra un'efficacia costante nell'emicrania con o senza aura e nell'emicrania associata al ciclo mestruale. Non è stato dimostrato che lo zolmitriptan, nella forma di compresse convenzionali per uso orale, prevenga la cefalea emicranica se preso durante l'aura e pertanto Zolmitriptan Aurobindo Pharma Italia deve essere assunto durante la fase di cefalea dell'emicrania.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale nell'uomo delle compresse convenzionali di zolmitriptan, lo zolmitriptan viene assorbito rapidamente e bene (almeno al 64%). La biodisponibilità media assoluta del composto originario è pari al 40% circa. Esiste un metabolita attivo (il metabolita N-demetilato), dotato anch'esso di attività agonista nei riguardi dei recettori 5HT_{1B/1D}, che nei modelli animali è risultato da 2 a 6 volte più potente dello zolmitriptan.

Nei soggetti sani, dopo somministrazione di una dose singola, lo zolmitriptan e il suo metabolita attivo, il metabolita N-demetilato, presentano una AUC e una C_{max} proporzionali alla dose nell'intervallo di dosi da 2,5 a 50 mg. L'assorbimento dello zolmitriptan è rapido. In

volontari sani il 75% della C_{max} è raggiunto in 1 ora e successivamente la concentrazione dello zolmitriptan nel plasma è mantenuta all'incirca a questo livello fino a 4-5 ore dopo la somministrazione.

L'assorbimento dello zolmitriptan non è influenzato dalla presenza di cibo. Non sono emerse evidenze di accumulo dopo somministrazioni ripetute di zolmitriptan.

La concentrazione plasmatica dello 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, e ciò indica un ritardo dell'assorbimento, coerente con la riduzione della velocità di svuotamento gastrico osservata durante un attacco di emicrania.

Le compresse orodispersibili di zolmitriptan hanno dimostrato di essere bioequivalenti alle compresse convenzionali in termini di AUC e C_{max} dello zolmitriptan e del suo metabolita attivo 183C91. I dati di farmacologia clinica dimostrano che la t_{max} dello zolmitriptan può essere ritardata con la compressa orodispersibile (range: 0,6-5 h, mediana 3 h) rispetto alla compressa convenzionale (range: 0,5-3 h, mediana 1,5 h). La t_{max} del metabolita attivo è risultata analoga per entrambe le formulazioni (mediana 3 h).

Biotrasformazione ed eliminazione

Lo zolmitriptan è eliminato ampiamente mediante biotrasformazione epatica, seguita da escrezione urinaria dei metaboliti. Esistono tre principali metaboliti: 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 si può dunque ritenere che ciò contribuisca all'effetto terapeutico dello zolmitriptan. Più del 60% della singola dose orale viene escreto nelle urine (principalmente sotto forma del metabolita acido indolo-acetico) e il 30% circa nelle feci, principalmente sotto forma del composto originario immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è di circa 10 ml/min/kg, di cui un quarto è costituita dalla clearance renale. La clearance renale è maggiore della velocità di filtrazione glomerulare, a indicare una secrezione tubulare renale. Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è 2,4 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche dello zolmitriptan e del metabolita N-demetilato è basso (25% circa). L'emivita di eliminazione media dello zolmitriptan è di 2,5-3 ore. I valori di emivita dei suoi metaboliti sono analoghi, e ciò suggerisce che la loro eliminazione è un processo limitato dalla velocità di formazione.

Popolazioni speciali

La clearance renale dello zolmitriptan e di tutti i suoi metaboliti risulta ridotta (di 7-8 volte) nei pazienti con compromissione moderata o grave della funzione renale rispetto ai soggetti sani, anche se le AUC del composto originario e del metabolita attivo sono state solo lievemente maggiori (rispettivamente 16% e 35%), con un aumento di un'ora, ovvero fino a 3 e 3-5 ore, dell'emivita. Questi parametri rientrano negli intervalli rilevati nei volontari sani.

Il metabolismo dello zolmitriptan risulta ridotto in presenza di compromissione della funzione epatica in modo proporzionale all'entità della disfunzione. In soggetti con grave epatopatia, rispetto ai soggetti sani, i valori di AUC e C_{max} dello zolmitriptan sono risultati aumentati rispettivamente del 226% e del 50%, e l'emivita è risultata prolungata fino a 12 ore. L'esposizione ai metaboliti, incluso il metabolita attivo, è risultata ridotta.

La farmacocinetica dello zolmitriptan in soggetti anziani sani è risultata simile a quella rilevata in volontari sani giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Effetti preclinici negli studi di tossicità a dose singola e a dosi ripetute sono stati osservati soltanto a esposizioni decisamente superiori alla massima esposizione nell'uomo.

I risultati degli studi di tossicità genetica condotti *in vivo* e *in vitro* non fanno presumere effetti genotossici dello zolmitriptan nelle normali condizioni di impiego clinico.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Silicato di calcio

Cellulosa microcristallina

Aspartame (E951)

Sodio amido glicolato di tipo A

Crospovidone Tipo B

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Aroma crema arancia (contenente p. es. maltodestrina (mais), acacia (E414), acido ascorbico (E300), butilidrossianisolo (E320))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio con foglio di copertura sollevabile.

Confezioni:

2, 3, 6 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) – Via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (Varese)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039771011 - "2,5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771023 - "2,5 mg compresse orodispersibili" 3 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771035 - "2,5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771047 - "2,5 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771050 - "5 mg compresse orodispersibili" 2 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771062 - "5 mg compresse orodispersibili" 3 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771074 - "5 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039771086 - "5 mg compresse orodispersibili" 12 compresse in blister AL/AL

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

Data della prima autorizzazione: 26/01/2012

Data del rinnovo più recente: 03/12/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO