

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zelmykra 2,5 mg raspadljive tablete za usta.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna raspadljiva tableta za usta sadržava 2,5 mg zolmitriptana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 2 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla raspadljiva tableta za usta, promjera 6,5 mm, s utisnutom oznakom „F7“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akutno liječenje migrene s aurom ili bez nje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Zelmykra za liječenje migrenskog napadaja je 2,5 mg. Preporuča se uzeti lijek Zelmykra što je prije moguće nakon početka migrenske glavobolje, no tablete su učinkovite i ako se uzmu kasnije.

Tablete nije potrebno uzeti s tekućinom. Tablete se otope na jeziku te progutaju sa slinom. Ova se formulacija može uzeti u situacijama kad tekućina nije dostupna ili kad se žele izbjeći mučnina i povraćanje koje mogu pratiti gutanje tablete s tekućinom.

To, međutim, može dovesti do odgođene apsorpcije zolmitriptana što može usporiti početak djelovanja.

Blister se mora otvoriti kako je to prikazano na foliji (tablete se ne smiju gurati kroz foliju). Tabletu lijeka Zelmykra treba staviti na jezik gdje će se otopiti, te ju treba progutati sa slinom.

Ako se simptomi migrene ponovno pojave unutar 24 sata nakon inicijalnog odgovora, može se uzeti druga doza. Ako je potrebno uzeti drugu dozu tada to ne smije biti unutar 2 sata od uzimanja prve doze. Ako izostane odgovor na prvu dozu, nije vjerojatno da će druga doza imati učinka tijekom istog napada.

Ako učinak doze od 2,5 mg nije zadovoljavajući, pri slijedećim napadajima može se razmotriti uzimanje doze od 5 mg lijeka Zelmykra.

Ne bi trebalo koristiti više od dvije doze lijeka Zelmykra unutar 24 sata. Ukupna dnevna doza ne bi trebala prijeći 10 mg.

Lijek Zelmykra nije indiciran za sprječavanje migrene.

Pedijatrijska populacija

Djeca (ispod 12 godina)

Sigurnost i djelotvornost zolmitriptan tableta kod pedijatrijskih bolesnika nije ispitana. Stoga se ne preporuča uporaba lijeka Zelmykra kod djece.

Adolescenti (dob od 12 do 17 godina)

Djelotvornost Zelmykra tableta nije ustanovljena u placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. Stoga se ne preporuča primjena ovog lijeka kod adolescenata.

Starije osobe (iznad 65 godina)

Sigurnost i djelotvornost zolmitriptana nije ispitana kod bolesnika iznad 65 godina. Stoga se ne preporuča primjena ovog lijeka kod starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam zolmitriptana je smanjen kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (pogledajte dio 5.2.). Kod bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom jetre preporuča se maksimalna doza od najviše 5 mg tijekom 24 sata. Međutim, prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre.

Oštećena funkcija bubrega

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s klirensom kreatinina višim od 15 ml/min (vidjeti dio 4.3. i 5.2.).

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze (vidjeti dio 4.5.)

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tijekom 24 sata preporuča se bolesnicima koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze tipa A (MAO-A inhibitore).

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tijekom 24 sata preporuča se bolesnicima koji uzimaju cimetidin.

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tijekom 24 sata preporuča se bolesnicima koji uzimaju specifične inhibitore CYP 1A2, kao što su fluvoksamin i kinoloni (npr. ciprofloksacin).

4.3 Kontraindikacije

Zelmykra je kontraindiciran kod bolesnika koji su preosjetljivi na zolmitriptan ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Umjerena ili teška hipertenzija, te blaga nekontrolirana hipertenzija.

Agonisti 5HT_{1B/1D} receptora su skupina lijekova povezana s vazospazmom koronarnih arterija, što je dovelo do isključivanja bolesnika s ishemijskom bolesti srca iz kliničkih ispitivanja s ovom skupinom lijekova. Stoga se Zomig Rapimelt ne bi trebao davati bolesnicima koji su preboljeli infarkt miokarda, koji imaju ishemijsku bolest srca, vazospastičnu anginu pektoris (Prinzmetalova angina), perifernu vaskularnu bolest te simptome ili znakove ishemijske bolesti srca.

Kontraindicirana je istodobna primjena ergotamina, njegovih derivata (uključujući metisergid), sumatriptana, naratriptana i drugih agonista 5HT_{1B/1D} receptora sa zolmitriptanom (vidjeti odjeljak 4.5.).

Zolmitriptan se ne bi smio primjenjivati kod bolesnika koji su preboljeli moždani udar (CVA) ili tranzitorni ishemični napad (TIA).

Zolmitriptan je kontraindiciran kod bolesnika koji imaju klirens kreatinina manji od 15 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zolmitriptan se smije uzimati samo onda kad je postavljena jasna dijagnoza migrene.

Kao i kod drugih lijekova koji se primjenjuju u akutnom liječenju migrene, prije liječenja glavobolje, u bolesnika kod kojih prethodno nije dijagnosticirana migrena, kao i u bolesnika koji imaju migrenu s atipičnim simptomima, potrebno je isključiti druge, potencijalno ozbiljne, neurološke poremećaje.

Zolmitriptan nije indiciran za liječenje hemiplegične, bazilarne ili oftalmoplegične migrene.

Zabilježeni su slučajevi moždanog udara i drugih cerebrovaskularnih događaja kod bolesnika liječenih 5HT_{1B/1D} agonistima. Treba naglasiti da osobe koje boluju od migrene imaju povećani rizik za neke cerebrovaskularne događaje.

Zolmitriptan se ne smije davati bolesnicima koji boluju od simptomatskog Wolff-Parkinson-Whiteova sindroma ili od aritmija povezanih s dodatnim putovima provođenja impulsa.

U vrlo rijetkim slučajevima, kao i s ostalim 5HT_{1B/1D} agonistima, zabilježen je spazam koronarnih arterija, angina pectoris i infarkt miokarda. Zelmykra se ne smije davati bolesnicima s postojećim faktorima rizika za razvoj ishemijske bolesti srca (kao što su, primjerice, pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, nasljedni čimbenici) bez prethodne kardiovaskularne obrade (vidjeti dio 4.3.). Ženama u postmenopauzi i muškarcima iznad 40 godina sa spomenutim faktorima rizika lijek se mora davati s posebnim oprezom. Obradom se možda neće moći otkriti svi bolesnici s kardiološkim bolestima, a i u vrlo rijetkim slučajevima ozbiljni kardiološki događaji mogu se javiti i kod onih bolesnika koji nemaju osnovnu kardiološku bolest.

Kao i kod primjene ostalih agonista 5HT_{1B/1D} receptora, nakon primjene zolmitriptana zabilježena je pojava težine, pritiska ili stezanja u prsima (vidjeti dio 4.8.). U slučaju da se pojavi bol u prsištu ili simptomi podudarni s ishemijskom bolesti srca, zolmitriptan se ne smije koristiti dok se ne provede primjerena medicinska obrada.

Kao i kod primjene ostalih agonista 5HT_{1B/1D} receptora, može se pojaviti prolazno povišenje krvnog tlaka kod bolesnika s postojećom hipertenzijom, kao i kod onih bolesnika kod kojih hipertenzija nije ranije zabilježena. Navedeno povišenje krvnog tlaka vrlo rijetko je od kliničkog značaja. Ne smije se prekoračiti preporučena doza zolmitriptana.

Zabilježena je pojava serotoniniskog sindroma kod istodobnog liječenja s triptanima i serotoninergičnim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina kao i inhibitorima ponovne pohrane serotonin noradrenalina. Navedene reakcije mogu biti intenzivne. Serotoniniski sindrom je potencijalno po život opasno stanje i njegovu dijagnozu mogu potvrditi neki od simptoma navedenih u nastavku (pri uporabi serotoninergičnog lijeka):

- spontani klonus
- izazvani ili okularni klonus s agitacijom ili dijforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertonija i tjelesna temperatura >38°C i izazvani ili okularni klonus

Prekid uzimanja serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje ovisi o vrsti i težini simptoma.

Ukoliko je istodobno liječenje sa zolmitriptanom i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotoninina ili selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonin noradrenalina klinički nužno, preporuča se pomno praćenje bolesnika, posebno kod započinjanja liječenja zolmitriptanom, kod povećanja doze ili kad se uvode drugi lijekovi koji pojačavaju učinak serotoninina (vidjeti dio 4.5.).

Produžena primjena bilo koje skupine lijekova za liječenje glavobolje može dovesti do njenog pogoršanja. Ukoliko se posumnja ili utvrdi da je došlo do pogoršanja glavobolje zbog primjene lijekova za njeno liječenje, bolesnik treba potražiti medicinski savjet te prekinuti uporabu navedenih lijekova. Ukoliko bolesnici imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovitoj uporabi lijekova, treba posumnjati na glavobolju uzrokovanu pretjeranom primjenom lijekova za njeno liječenje.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2 mg aspartama u jednoj tableti. Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su interakcijska ispitivanja s kofeinom, ergotaminom, dihidroergotaminom, paracetamolom, metoklopramidom, pizotifenom, fluoksetinom, rifampicinom i propranololom pri čemu nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici zolmitriptana ili njegovih aktivnih metabolita.

Podaci dobiveni kod zdravih dobrovoljaca ukazuju da nema farmakokinetičkih ili klinički značajnih interakcija između zolmitriptana i ergotamina.

Međutim, povećani rizik od spazma koronarnih arterija ostaje kao teoretska mogućnost, pa je istodobna primjena kontraindicirana. Nakon uporabe pripravaka koji sadrže ergotamin, preporuča se pričekati barem 24 sata prije uporabe zolmitriptana. Obrnuto, nakon uporabe zolmitriptana preporuča se pričekati barem 6 sati prije uporabe pripravaka koji sadrže ergotamin (vidjeti dio 4.3.).

Nakon primjene moklobemida, specifičnog MAO-A inhibitora, primijećeno je manje povećanje (26%) površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC od eng. *Area Under the Curve*) za zolmitriptan i trostruko povećanje AUC za aktivni metabolit. Stoga je kod bolesnika koji koriste MAO-A inhibitore preporučena maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tijekom 24 sata. Ova dva lijeka se ne bi trebala istodobno primjenjivati ukoliko dnevna doza moklobemida prelazi 150 mg dva puta dnevno.

Nuspojave se mogu javiti češće tijekom istodobne primjene triptana i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), koja sadrži tvari koje djeluju na indukciju enzima CYP1A2, inhibiciju enzima MAO-A i inhibiciju ponovne pohrane serotonina. Može doći do povećanja serotonergičnih učinaka zolmitriptana putem povećane izloženosti aktivnom metabolitu N-desmetilzolmitriptanu indukcijom enzima CYP1A2 i inhibicijom enzima MAO-A (vidjeti dio 5.2.) te inhibicijom ponovne pohrane serotonina.

Nakon primjene cimetidina, inhibitora citokroma P450, povećava se poluvrijeme izlučivanja zolmitriptana za 44% te AUC za 48%, a udvostručuje poluvrijeme izlučivanja i AUC N-desmetilnog aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptana. Bolesnicima koji koriste cimetidin preporučena je maksimalna dnevna doza zolmitriptana od 5 mg.

Obzirom na interakcijski profil ne može se isključiti interakcija s inhibitorima izoenzimom CYP 1A2. Stoga se preporuča smanjenje doze zolmitriptana ukoliko se primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP 1A2, kao što su fluvoksamin i kinolonski antibiotici (npr. ciprofloksacin).

Selegilin (MAO-B inhibitor) i fluoksetin (SSRI) nemaju nikakve farmakokinetičke interakcije sa zolmitriptanom. Međutim, opisani su slučajevi pojave simptoma kompatibilnih sa serotoninским sindromom (uključujući promjene mentalnog statusa, nestabilnost vegetativnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) nakon istodobne primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, te inhibitora ponovne pohrane serotonin noradrenalina s triptanima (vidjeti dio 4.4.).

Kao i drugi 5HT_{1B/1D} agonisti, zolmitriptan može odgoditi apsorpciju drugih lijekova.

Treba izbjegavati primjenu drugih 5HT_{1B/1D} agonista unutar 24 sata od primjene zolmitriptana. Također, treba izbjegavati primjenu zolmitriptana unutar 24 sata od primjene drugih 5HT_{1B/1D} agonista.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka tijekom trudnoće nije utvrđena. Pregledom podataka eksperimentalnih ispitivanja na životinjama nije utvrđena direktna teratogenost. Međutim, neki podaci iz ispitivanja embriotoksičnosti upućuju na smanjenu održivost embrija. Zolmitriptan se može davati trudnicama samo kada očekivana korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Ispitivanja su pokazala da se zolmitriptan izlučuje u životinjsko mlijeko. Nema podataka o izlučivanju zolmitriptana u majčino mlijeko. Ipak je potreban oprez pri propisivanju zolmitriptana dojiljama. Kako bi se smanjila izloženost dojenčeta, dojenje treba izbjegavati 24 sata nakon uporabe zolmitriptana.

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U maloj skupini zdravih dobrovoljaca nije bilo značajnog poremećaja psihomotornih testova pod utjecajem doza zolmitriptana do 20 mg. Zbog mogućnosti pojave pospanosti i drugih simptoma tijekom migrenskog napadaja, preporuča se oprez u bolesnika koji obavljaju poslove koji zahtijevaju određene vještine (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

4.8 Nuspojave

Moguće nuspojave su prolazne, obično se javljaju unutar četiri sata od uzimanja lijeka, a nisu češće nakon ponavljane uporabe te prolaze spontano bez dodatnog liječenja.

Sljedeće definicije opisuju učestalost nuspojava:

vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\,000$)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti, u padajućem nizu.

Sljedeće nuspojave su zabilježene nakon uporabe zolmitriptana.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju, angioedem i anafilaktičke reakcije
Poremećaji živčanog sustava	Često	nepravilnosti ili smetnje osjeta, omaglica, glavobolja, hiperestezija, parestezija, somnolencija, osjećaj vrućine
Srčani poremećaji	Često	palpitacije
	Manje često	tahikardija
	Vrlo rijetko	infarkt miokarda, angina pektoris, koronarni vazospazam
Krvožilni poremećaji	Manje često	neznatno povećanje krvnog tlaka, prolazno povećanje sistemskog krvnog tlaka
Poremećaji probavnog sustava	Često	bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, suhoća usta,

		disfagija
	Vrlo rijetko	ishemija ili infarkt (npr. ishemija crijeva, infarkt crijeva, infarkt slezene) s pojavom krvavog proljeva ili boli u trbuhu
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	slabost mišića, mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	poliurija, učestalo mokrenje
	Vrlo rijetko	hitno mokrenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	astenija, težina, napetost, bol ili pritisak u grlu, vratu, udovima ili prsima

Neki od simptoma mogu biti dio migrenskog napadaja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dobrovoljci koji su primili jednu oralnu dozu od 50 mg obično su osjetili sediranost.

Poluvrijeme eliminacije zolmitriptan tableta je 2,5 do 3 sata (vidjeti dio 5.2.) i stoga je potrebno nadzirati bolesnike nakon predoziranja Zelmykra raspadljivim tabletama za usta barem tijekom 15 sati ili do prestanka simptoma.

Nema specifičnog antidota za zolmitriptan. U slučajevima teškog trovanja, preporučuju se mjere intenzivne skrbi, uključujući uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguravanje primjerene oksigenacije i ventilacije te praćenje i potpora kardiovaskularnom sustavu.

Nije poznat učinak hemodijalize ili peritonealne dijalize na serumsku koncentraciju zolmitriptana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; selektivni agonisti 5HT₁-receptora, ATK oznaka: N02CC03

Zolmitriptan je selektivni agonist 5HT_{1B/1D} receptora i dokazano posreduje u vaskularnoj kontrakciji. Zolmitriptan ima visoki afinitet prema humanim rekombinantnim 5HT_{1B} i 5HT_{1D} receptorima i skromni afinitet prema 5HT_{1A} receptorima. Zolmitriptan nema značajnijeg afiniteta ni farmakološkog učinka na druge podtipove 5HT receptora (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) ili na adrenergične, histaminske, muskarinske ili dopaminergične receptore.

Primjena zolmitriptana na životinjskim modelima uzrokuje vazokonstrikciju karotida. Neklinička ispitivanja ukazuju da zolmitriptan inhibira centralnu i perifernu aktivnost trigeminusa inhibirajući oslobađanje neuropeptida (peptida povezanog s genom za kalcitonin (CGRP), vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP) i tvari P).

U kliničkim ispitivanjima sa zolmitriptanom konvencionalnim tabletama zabilježen je početak djelovanja na glavobolju i druge simptome migrene kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija nakon

jednog sata s istaknutim povećanjem djelovanja između 2. i 4. sata.

Zolmitriptan, primijenjen u obliku konvencionalnih tableta, je podjednako učinkovit u liječenju migrene, s aurom ili bez aure, te u liječenju migrene povezane s mjesečnicom.

Nije dokazano da zolmitriptan, primijenjen u obliku konvencionalnih tableta za vrijeme aure, sprječava migrensku glavobolju stoga se Zelmykra treba primjenjivati samo za vrijeme faze glavobolje u migreni.

U jednom kontroliranom kliničkom ispitivanju provedenom kod 696 adolescenata s migrenom nije dokazana nadmoćnost zolmitriptan tableta u dozama 2,5 mg, 5 mg i 10 mg u usporedbi s placebom. Učinkovitost nije dokazana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene Zelmykra konvencionalnih tableta, zolmitriptan se kod ljudi brzo i dobro (najmanje 64%) apsorbira. Srednja vrijednost bioraspoloživosti zolmitriptana je oko 40%. U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da je aktivni metabolit (N-desmetilzolmitriptan), također agonist 5HT_{1B/1D} receptora, 2 do 6 puta potentniji od samog zolmitriptana. Zolmitriptan se metabolizira putem enzima CYP1A2 u aktivni metabolit N-desmetilzolmitriptan, a metabolizam aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptan odvija se putem enzimatskog sustava monoamino oksidaze A (MAO-A).

Nakon primjene jednokratne doze kod zdravih dobrovoljaca vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) za zolmitriptan i njegov aktivni metabolit, N-desmetilzolmitriptan, mijenjaju se razmjerno s promjenom doze u rasponu od 2,5 do 50 mg. Apsorpcija zolmitriptana je brza. U zdravih dobrovoljaca 75% maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže se unutar jednog sata od primjene lijeka, nakon čega je koncentracija zolmitriptana u plazmi održana na toj razini slijedećih četiri do pet sati. Hrana nema utjecaja na apsorpciju zolmitriptana. Nema dokaza o nakupljanju lijeka prilikom višekratne primjene.

Koncentracija zolmitriptana i njegovih metabolita u plazmi tijekom prva 4 sata nakon primjene za vrijeme migrenskog napadaja niža je u usporedbi s koncentracijom tijekom prva 4 sata nakon primjene u razdoblju bez migrene. Ovo upućuje na odgođenu apsorpciju koja je posljedica usporenog pražnjenja želuca do kojeg dolazi tijekom migrenskog napadaja.

Zelmykra raspadljive tablete za usta je bioekvivalentan konvencionalnoj tableti u pogledu površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije zolmitriptana i njegovog aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptana. Kliničko-farmakološki podaci pokazuju da vrijeme postizanja maksimalne koncentracije zolmitriptana (t_{max}) može biti sporije kad se uzima raspadljiva tableta za usta (raspon 0,6 do 5 h, medijan 3h) u usporedbi s konvencionalnom tabletom (raspon 0,5 do 3 h, medijan 1,5 h). Vrijeme postizanja maksimalne koncentracije aktivnog metabolita slično je za obje formulacije (medijan 3 h).

Zolmitriptan se većinom izlučuje iz organizma biotransformacijom u jetri, nakon čega slijedi izlučivanje metabolita putem bubrega. Tri su glavna metabolita: indolactena kiselina (glavni metabolit u plazmi i mokraći), N-oksid i N-desmetil analozi. N-desmetilni metabolit je aktivan dok ostali nisu. Koncentracija N-desmetil metabolita u plazmi iznosi približno pola koncentracije zolmitriptana stoga je za očekivati da doprinosi terapijskom učinku lijeka Zelmykra.

Više od 60% jednokratne oralne doze lijeka izluči se putem bubrega (većinom kao indolactena kiselina), a 30% fecesom (uglavnom u nepromijenjenom obliku kao zolmitriptan).

Nakon intravenske injekcije srednja vrijednost klirensa plazme iznosi približno 10 ml/min/kg, od čega je četvrtina bubrežni klirens. Bubrežni klirens je veći od brzine glomerularne filtracije, što upućuje na bubrežnu tubularnu sekreciju. Volumen raspodjele nakon intravenske injekcije je 2,4 l/kg. Vezanje

zolmitriptana i N-desmetil metabolita za proteine plazme je nisko (oko 25%). Srednje poluvrijeme izlučivanja zolmitriptana iznosi 2,5 do 3 sata. Poluvremena izlučivanja njegovih metabolita su slična što upućuje na to da je njihovo izlučivanje ograničeno brzinom njihovog nastajanja.

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, bubrežni klirens zolmitriptana i svih njegovih metabolita smanjen je sedam do osam puta kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije, premda je AUC za zolmitriptan i aktivni metabolit tek malo veća (16 i 35%), a poluvrijeme izlučivanja povećano s jednosatnim povećanjem poluživota na 3 do 3,5 sata. Navedene vrijednosti su unutar granica opaženih kod zdravih dobrovoljaca.

Istraživanje u kojem se ispitivao utjecaj bolesti jetre na farmakokinetiku zolmitriptana pokazalo je da su površina ispod krivulje (AUC) i maksimalna koncentracija (C_{max}) bili povećani za 94% odnosno 50% u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre te za 226% odnosno 47% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost metabolitima, uključujući i aktivni metabolit, bila je smanjena. Za aktivni metabolit N-desmetilzolmitriptan, površina ispod krivulje (AUC) i maksimalna koncentracija (C_{max}) bili su smanjeni za 33% odnosno 44 % u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre te za 82% odnosno 90% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre.

Farmakokinetika zolmitriptana kod zdravih starijih ljudi bila je slična onoj kod zdravih mladih dobrovoljaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom nekliničkih ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze i toksičnosti ponovljenih doza, zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi.

Rezultati *in vivo* i *in vitro* genotoksičnih ispitivanja pokazuju da se ne očekuje genotoksični učinak zolmitriptana u uvjetima kliničke primjene.

U ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima nije zabilježena pojava tumora značajnih za kliničku primjenu.

Kao i drugi agonisti receptora 5HT_{1B/1D}, zolmitriptan se veže za melanin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421),
celuloza, mikrokristalična,
krospovidon Tip A,
aspartam (E951),
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
talk,
magnezijev stearat,
okus paprene metvice (ulje paprene metvice, arapska guma, trans-anetol, ulje limuna bez terpena, citral, linalol, alfa-terpineol, linalil acetat, geranil acetat, dl-alfa-tokoferol)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Raspadljive tablete od 2,5 mg u blisteru s jediničnom dozom s aluminijskom folijom koja se odljepljuje.

Kartonska kutija sadrži 6 x1 tabletu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-818821836

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-