

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zolmitriptán Teva 2,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

Zolmitriptán Teva 5 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de 2,5 mg contiene 2,5 mg de zolmitriptán.

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 5 mg de zolmitriptán.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de 2,5 mg contiene 17,00 mg de lactosa monohidrato, entre 0,50 y 1,00 mg de sacarosa, 0,20 mg de glucosa (componente de maltodextrina), 2,00 mg de aspartamo y < 0,02 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 34,00 mg de lactosa monohidrato, entre 1,00 mg y 2,00 mg de sacarosa, 0,40 mg de glucosa (componente de maltodextrina), 4,00 mg de aspartamo y < 0,04 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable

Zolmitriptán Teva 2,5 mg comprimidos bucodispersables son blancos o casi blancos, redondos, planos, con el borde biselado, con "93" grabado en una cara y "8147" en la otra.

Zolmitriptán Teva 5 mg comprimidos bucodispersables son blancos o casi blancos, redondos, planos, con el borde biselado, con "93" grabado en una cara y "8148" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zolmitriptán Teva está indicado en adultos a partir de 18 años para el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de zolmitriptán para tratar una crisis de migraña es de 2,5 mg. Se aconseja que zolmitriptán se tome lo antes posible tras del inicio de la cefalea migrañosa, aunque también es efectivo si se administra en una etapa posterior.

Si los síntomas de la migraña recurrieran durante las 24 horas que siguen a una respuesta inicial, se puede administrar una segunda dosis. Si se requiere una segunda dosis, no se debe tomar hasta 2 horas después de la dosis inicial. Si un paciente no responde a la primera dosis, es improbable que una segunda dosis le proporcione beneficio durante la misma crisis.

Si un paciente no obtiene una mejoría satisfactoria con dosis de 2,5 mg, se podría considerar utilizar dosis de 5 mg de zolmitriptán para crisis posteriores.

La dosis diaria no debe superar los 10 mg, por tanto, no se debe tomar más de 2 dosis de zolmitriptán en un periodo de 24 horas.

Zolmitriptán no está indicado en la profilaxis de la migraña.

Población pediátrica

Uso en niños (menores de 12 años)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de los comprimidos de zolmitriptán en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda el uso de zolmitriptán en niños.

Adolescentes (entre 12 y 17 años)

No se ha establecido la eficacia de zolmitriptán en adolescentes de 12 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica. Por lo tanto, no se recomienda el uso de zolmitriptán en adolescentes.

Poblaciones especiales

Uso en pacientes mayores de 65 años

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del zolmitriptán en personas mayores de 65 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de zolmitriptán en personas de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

El metabolismo de zolmitriptán es menor en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, se recomienda una dosis máxima de 5 mg en un periodo de 24 horas. Sin embargo, para pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 15 ml/min (ver sección 4.3 y sección 5.2).

Interacciones que requieren ajuste de la dosis (ver sección 4.5)

Para pacientes que toman inhibidores de la MAO-A, se recomienda una dosis máxima de 5 mg en 24 horas. En pacientes que toman cimetidina se recomienda una dosis máxima de 5 mg de zolmitriptán en un periodo de 24 horas.

En pacientes que toman inhibidores específicos de CYP 1A2 como la fluvoxamina y las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino), se recomienda una dosis máxima de 5 mg en un periodo de 24 horas

Forma de administración

El blíster debe abrirse como se muestra en el gráfico del mismo (los comprimidos no deben presionarse a través de dicho blíster). El comprimido de Zolmitriptán Teva se coloca en la lengua, donde se disuelve y se traga con saliva.

El comprimido no necesita ser tomado con líquido, ya que se disuelve en la lengua y se traga con saliva. Esta formulación puede ser utilizada en situaciones en las que no se dispone de líquidos, o para evitar las náuseas y los vómitos que pueden acompañar la ingestión de comprimidos con líquidos. No obstante, se

puede presentar un retraso en la absorción de zolmitriptán comprimidos bucodispersables que puede retrasar el inicio de la acción.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets o la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada.

Esta clase de compuestos (agonistas del receptor de $5HT_{1B/1D}$) se ha asociado con vasoespasmo coronario. Como resultado, los pacientes con cardiopatía isquémica fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por este motivo, no se debe administrar Zolmitriptán Teva a los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o que padecen cardiopatía isquémica, vasoespasmo coronario (angina de Prinzmetal), enfermedad vascular periférica o pacientes que presentan síntomas o signos consistentes con cardiopatía isquémica.

Está contraindicada la administración concomitante de zolmitriptán con ergotamina, derivados de ergotamina (incluyendo metisergida), sumatriptán, naratriptán y otros agonistas del receptor de $5HT_{1B/1D}$ (ver sección 4.5).

Zolmitriptán no debe ser administrado a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Zolmitriptán está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Zolmitriptán debe utilizarse solamente cuando se ha establecido un diagnóstico claro de migraña. Al igual que otros tratamientos agudos para la migraña, antes de tratar las cefaleas en pacientes no diagnosticados anteriormente con migraña, y en las personas con migraña que presentan síntomas atípicos, se debe tener cuidado de excluir otras afecciones neurológicas potencialmente graves. El zolmitriptán no está indicado para el uso en la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica. Se ha informado de ictus y otros acontecimientos cerebrovasculares en pacientes tratados con agonistas de $5HT_{1B/1D}$. Hay que tener en cuenta que las personas que padecen migraña pueden estar en riesgo de sufrir ciertos acontecimientos cerebrovasculares.

Zolmitriptán no debe ser administrado a pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático ni en arritmias asociadas con otras vías accesorias de la conducción cardíaca.

Como con otros agonistas $5HT_{1B/1D}$, en muy raras ocasiones se ha notificado vasoespasmo coronario, angina de pecho e infarto de miocardio. Zolmitriptán no debe ser administrado a pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica (p. ej., tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, herencia genética) sin una evaluación cardiovascular previa (ver sección 4.3). Se debe tener una consideración especial para las mujeres post-menopáusicas y los varones con edad superior a 40 años con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones pueden no identificar todos los pacientes que sufren cardiopatías y, en casos muy raros, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente.

Como con otros agonistas del receptor de $5HT_{1B/1D}$, tras la administración de zolmitriptán se ha notificado pesadez, presión u opresión sobre el precordio (ver sección 4.8). Si se produce dolor torácico o síntomas consistentes con la cardiopatía isquémica, no se deben tomar dosis adicionales de zolmitriptán hasta que se haya realizado una evaluación médica apropiada.

Como que con otros agonistas de 5HT_{1B/1D}, se han notificado aumentos transitorios de la presión arterial sistémica en pacientes con y sin antecedentes de hipertensión. Muy raramente, estos aumentos de la presión arterial se han asociado con acontecimientos clínicos significativos. No se debe exceder la dosis recomendada de zolmitriptán.

Se ha notificado síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de triptanes y medicamentos serotoninérgicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). El síndrome serotoninérgico es un trastorno potencialmente mortal y el diagnóstico es probable cuando (en presencia de un agente serotoninérgico) se observa uno de los siguientes síntomas:

- Clonus espontáneo
- Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.

Si el tratamiento concomitante con zolmitriptán y un ISRS o un IRSN es necesario, se recomienda una adecuada observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y en aumentos de dosis (ver sección 4.5).

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, se debe buscar asistencia médica y suspender el tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o debido a) el uso regular de medicamentos para el dolor de cabeza.

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sacarosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Glucosa (componente de maltodextrina)

Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aspartamo (E951)

El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina. Puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Lecitina de soja

Este medicamento contiene lecitina de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios de interacción con cafeína, ergotamina, dihidroergotamina, paracetamol, metoclopramida, pizotifeno, fluoxetina, rifampicina y propranolol y no se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del zolmitriptán ni de su metabolito activo.

Los datos provenientes de personas sanas sugieren que no existen interacciones farmacocinéticas ni clínicamente significativas entre zolmitriptán y ergotamina. Sin embargo, el mayor riesgo de vasoespasmio coronario es una posibilidad teórica, y la administración concomitante está contraindicada. Se aconseja esperar al menos 24 horas después de tomar preparaciones que contengan ergotamina antes de administrar zolmitriptán. Por otra parte, se aconseja esperar al menos 6 horas después de tomar zolmitriptán antes de administrar un producto que contenga ergotamina (ver sección 4.3).

Tras la administración de moclobemida, un inhibidor específico de la MAO-A, se produjo un pequeño aumento (26%) en el AUC para el zolmitriptán y se triplicó el AUC del metabolito activo. Por lo tanto, se recomienda que durante 24 horas, la dosis máxima sea de 5 mg de zolmitriptán en pacientes que toman un inhibidor de la MAO-A. No deberán emplearse conjuntamente estos medicamentos en caso de administrar dosis de moclobemida superiores a 150 mg dos veces al día.

Después de la administración de cimetidina, un inhibidor general de P450, la vida media del zolmitriptán aumentó en un 44% y el AUC aumentó en un 48%. Asimismo, se duplicaron los valores de la vida media y el AUC del metabolito activo N-desmetilado (N-desmetilzolmitriptán). En pacientes que toman cimetidina se recomienda una dosis máxima de 5 mg de zolmitriptán en 24 horas. Basándose en el perfil de interacción global, no se puede descartar la interacción con inhibidores específicos de CYP 1A2. Por consiguiente, se recomienda la misma reducción de la dosis con los compuestos de este tipo, como la fluvoxamina y las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino).

La selegilina (un inhibidor de la MAO-B) y la fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, ISRS) no causaron ninguna interacción farmacocinética con el zolmitriptán. No obstante, ha habido notificaciones que han descrito a pacientes con síntomas compatibles con el síndrome de la serotonina (incluido estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después de tomar inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN) y triptanes (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanes y preparaciones de fitoterapia que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Al igual que con otros agonistas del receptor de $5HT_{1B/1D}$, el zolmitriptán puede retrasar la absorción de otros fármacos.

Debe evitarse la administración concomitante de otros agonistas $5HT_{1B/1D}$ durante las 24 horas después del tratamiento con zolmitriptán. Del mismo modo, debe evitarse la administración de zolmitriptán durante las 24 horas después del uso de otros agonistas $5HT_{1B/1D}$.

Los estudios de interacción se han llevado a cabo solamente en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha determinado la seguridad de zolmitriptán para el empleo durante el embarazo en humanos. La evaluación de estudios experimentales realizados en animales no indica efectos teratógenos directos. Sin embargo, algunos resultados en estudios de embriotoxicidad sugirieron alteración en la viabilidad del embrión. Solo se debe considerar la administración de zolmitriptán si el beneficio esperado para la madre es superior a cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Los estudios han demostrado que el zolmitriptán pasa a la leche de los animales lactantes. No existen datos sobre el paso de zolmitriptán a la leche materna en humanos. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar zolmitriptán a mujeres en periodo de lactancia. Se debe minimizar la exposición del niño evitando la lactancia durante 24 horas después del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Zolmitriptán Teva influye de forma insignificante o nula a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Con dosis de hasta 20 mg de zolmitriptán, no se produjo una alteración significativa en la realización de las pruebas psicomotoras en un pequeño grupo de sujetos sanos. Se recomienda precaución en pacientes que lleven a cabo actividades que requieran habilidad (por ejemplo, conducción o utilización de maquinaria), ya que se puede producir somnolencia y otros síntomas durante una crisis de migraña.

4.8. Reacciones adversas

Las posibles reacciones adversas son habitualmente transitorias, tienden a producirse en el plazo de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis, no son más frecuentes después de dosis repetidas y se resuelven espontáneamente sin tratamiento adicional.

Se aplican las siguientes definiciones a la incidencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse la incidencia a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de zolmitriptán:

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Frecuencia | Reacciones Adversas |
|---|-------------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | Raras | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Anomalías o alteraciones de la sensibilidad; Mareo; Cefalea; Hiperestesia; Parestesia; Somnolencia; Sensación de calor |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Palpitaciones |
| | Poco frecuentes | Taquicardia |
| | Muy raras | Infarto de miocardio; Angina de pecho; Vasoespasmio coronario |
| Trastornos vasculares | Poco frecuentes | Ligeros aumentos en la presión arterial; Aumentos transitorios en la presión arterial sistémica |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Dolor abdominal; Náuseas; |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | | Vómitos; Sequedad de boca; Disfagia |
| | Muy raras | Isquemia o infarto (por ejemplo, isquemia intestinal, infarto intestinal, infarto esplénico) que pueden presentarse en forma de diarrea sanguinolenta o dolor abdominal |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Debilidad muscular; Mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Poliuria; Aumento de la frecuencia urinaria |
| | Muy raras | Tenesmo vesical |

Ciertos síntomas pueden formar parte de la propia crisis de migraña.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es> www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los voluntarios que recibieron dosis orales únicas de 50 mg frecuentemente experimentaron sedación.

La vida media de eliminación de los comprimidos de zolmitriptán es de 2,5 a 3 horas (ver sección 5.2) y por lo tanto la monitorización de los pacientes después de una sobredosis de zolmitriptán debe continuar durante al menos 15 horas o mientras los síntomas o signos persistan.

No existe antídoto específico para el zolmitriptán. En casos de intoxicación grave, se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y el mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas, y la monitorización y el apoyo del sistema cardiovascular.

El efecto que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal tienen sobre las concentraciones séricas de zolmitriptán es desconocido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de la serotonina (5HT₁).

Código ATC: N02CC03

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que el zolmitriptán es un agonista selectivo de los receptores de 5-HT_{1B/1D} que median la contracción vascular. El zolmitriptán tiene una alta afinidad para los receptores humanos recombinantes de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, y una afinidad modesta para los receptores de 5-HT_{1A}. El zolmitriptán no tiene ninguna

afinidad o actividad farmacológica significativas para otros subtipos de receptores de 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) ni receptores adrenérgicos, histamínicos, muscarínicos o dopaminérgicos.

Efectos farmacodinámicos

En modelos animales, la administración de zolmitriptán causa vasoconstricción en la circulación arterial de la carótida. Adicionalmente, los estudios experimentales realizados en animales sugieren que el zolmitriptán inhibe la actividad central y periférica del nervio trigémino, con la inhibición de la liberación del neuropéptido (péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), péptido vasoactivo intestinal (VIP) y sustancia P).

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos con comprimidos convencionales de zolmitriptán, se observa el inicio de la eficacia a partir de 1 hora, detectándose un aumento de ésta entre las 2 y 4 horas de la presencia de la cefalea y de otros síntomas de la migraña como las náuseas, la fotofobia y la fonofobia.

Zolmitriptán, administrado como comprimidos orales convencionales, es consistentemente efectivo en la migraña con o sin aura y en la migraña asociada con la menstruación. No se ha demostrado que zolmitriptán, administrado en forma de comprimidos orales convencionales durante el aura, prevenga la cefalea migrañosa y, por lo tanto, zolmitriptán debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.

Población pediátrica

Un ensayo clínico controlado en 696 adolescentes con migraña no consiguió demostrar la superioridad de los comprimidos de zolmitriptán a dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg sobre placebo. No se demostró su eficacia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral en humanos de comprimidos convencionales de zolmitriptán, éste se absorbe rápidamente y bien (al menos 64%). La biodisponibilidad absoluta media del compuesto original es de aproximadamente el 40%.

En sujetos sanos, cuando se administra como dosis única, el zolmitriptán y su metabolito activo, el metabolito N-desmetilo, muestran un AUC y una C_{máx} proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 2,5 a 50 mg. La absorción de zolmitriptán es rápida. En voluntarios sanos, el 75% de la C_{máx} se alcanza en 1 hora, y posteriormente la concentración plasmática de zolmitriptán se mantiene a aproximadamente este nivel hasta 4-5 horas después de la administración de la dosis.

La absorción del zolmitriptán no se ve afectada por la presencia de alimentos. No hubo indicios de acumulación con la administración de dosis múltiples de zolmitriptán.

La concentración plasmática de zolmitriptán y de sus metabolitos es menor en las primeras 4 horas tras la administración del fármaco durante un periodo de migraña, en comparación con un periodo libre de migraña, lo que sugiere una absorción retardada consistente con la tasa reducida de vaciado gástrico observado durante una crisis de migraña.

Se demostró que zolmitriptán comprimidos bucodispersables era equivalente a los comprimidos convencionales en cuanto al AUC y la C_{máx} para zolmitriptán y su metabolito activo N-desmetilzolmitriptán. Los datos sobre farmacología clínica muestran que el t_{máx} para zolmitriptán puede ser posterior para el comprimido bucodispersable (intervalo de 0,6 a 5h, mediana de 3h) en comparación con el comprimido convencional (intervalo de 0,5 a 3h, mediana de 1,5h). El t_{máx} para el metabolito activo fue similar para ambas formulaciones (mediana de 3h).

Distribución

El volumen de distribución después de la administración intravenosa es 2,4 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de zolmitriptán y del metabolito N-desmetil es baja (aproximadamente un 25%).

Biotransformación

El metabolismo de zolmitriptán depende de CYP1A2 y el metabolismo del metabolito activo, N-desmetilzolmitriptán, es a través del sistema enzimático monoamino oxidasa A (MAO-A).

Existen tres metabolitos principales: el ácido indolacético (el metabolito principal en plasma y orina) y los análogos N-óxido y N-desmetilo. El metabolito N-desmetilado es activo mientras los demás no lo son. El metabolito N-desmetilado es también un agonista del receptor 5HT_{1B/1D}, de 2 a 6 veces más potente que zolmitriptán en modelos animales. Las concentraciones plasmáticas del metabolito N-desmetilado son aproximadamente la mitad de las del fármaco original y, por lo tanto, sería de esperar que contribuyeran a la acción terapéutica de Zolmitriptán Teva.

Eliminación

Zolmitriptán se elimina extensamente por biotransformación hepática, seguida de excreción urinaria de los metabolitos. Más del 60% de una dosis oral única se excreta en la orina (principalmente en forma de metabolito de ácido indolacético) y aproximadamente el 30% en las heces, principalmente como compuesto original inalterado.

Un estudio para evaluar el efecto de la hepatopatía sobre la farmacocinética de zolmitriptán mostró que el AUC y la C_{máx} aumentaron un 94% y un 50%, respectivamente, en pacientes con hepatopatía moderada y un 226% y 47% en pacientes con hepatopatía grave en comparación con voluntarios sanos. Se redujo la exposición a los metabolitos, incluido el metabolito activo. Para el metabolito 183C91, el AUC y la C_{máx} se redujeron un 33% y un 44% en pacientes con hepatopatía moderada y un 82% y un 90% en pacientes con hepatopatía grave.

La semivida plasmática (T_{1/2}) del zolmitriptán fue de 4,7 horas en voluntarios sanos, 7,3 horas en pacientes con hepatopatía moderada y 12 horas en los que tenían hepatopatía grave. Los valores de T_{1/2} correspondientes para el metabolito 183C91 fueron de 5,7 horas, 7,5 horas y 7,8 horas, respectivamente.

Después de la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático total medio es de aproximadamente 10 ml/min/kg, del cual una cuarta parte es aclaramiento renal. El aclaramiento renal es mayor que la filtración glomerular, lo que sugiere secreción tubular renal. La semivida de eliminación media de zolmitriptán es de 2,5 a 3 horas. Las semividas de sus metabolitos son similares, lo que sugiere que su eliminación está limitada por la velocidad de formación.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del zolmitriptán y todos sus metabolitos se reduce (en 7-8 veces) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave en comparación con personas sanas, aunque el AUC del compuesto original y del metabolito activo sólo fueron ligeramente más elevadas (16% y 35%, respectivamente) con un aumento de 1 hora en la semivida hasta 3 a 3,5 horas. Estos parámetros se encuentran dentro de los intervalos de valores observados en los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

Un estudio para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de zolmitriptán mostró que el AUC y la C_{max} aumentaron en un 94% y un 50% respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada y en un 226% y un 47% respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con voluntarios sanos. Se redujo la exposición a los metabolitos, incluido el metabolito activo. Para el metabolito N-desmetilzolmitriptán, se redujeron el AUC y la C_{max} en un 33% y en un 44% respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y en un 82% y en un 90% respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de zolmitriptán en pacientes de edad avanzada sanos fue similar a la de voluntarios sanos jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en estudios con dosis única y repetidas se observaron sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Los resultados de los estudios de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo* muestran que no son de esperar efectos efectos genotóxicos bajo las condiciones de uso clínico.

En los estudios de carcinogenicidad en ratón y en rata, no se observaron tumores relevantes para el empleo clínico

Como con otros agonistas del receptor de 5HT_{1B/1D}, zolmitriptán se une a melanina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Manitol (E421)

Croscarmelosa sódica

Ácido cítrico anhidro

Bicarbonato sódico

Aspartamo (E951)

Estearato de magnesio

Aroma de naranja (sacarosa, maltodextrina, aromas naturales, lecitina de soja, sílice coloidal anhidra)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2, 3, 6, 12 o 18 comprimidos en blister de aluminio/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U
C/ Anabel Segura nº 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas – Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

27.04.2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023