

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zomig 2,5 mg
Zomig 5 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: zolmitriptanum 2,5 mg, resp. 5 mg v 1 potahované tabletě.

Pomocné látky: jedna tableta obsahuje 100 mg (Zomig 2,5 mg), resp. 200 mg (Zomig 5 mg) laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku:

Zomig 2,5 mg: žluté kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "Z"

Zomig 5 mg: růžové kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "Z"

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zomig je indikován k akutní léčbě migrény s aurou i bez aury.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka přípravku Zomig k léčbě záchvatu migrény je 2,5 mg. Je žádoucí užít tabletu Zomig co nejdříve, jakmile se objeví první příznaky migrenózní bolesti hlavy, ale léčba je účinná, i když je tableta podána později.

Tabletu je třeba spolknout celou a zapít vodou.

Pokud příznaky přetrvávají nebo se opakují do 24 hodin, bývá účinné užití další dávky. Druhá dávka se nesmí užít dříve než za 2 hodiny po podání první dávky. Jestliže pacient nereaguje na první dávku, je nepravděpodobné, že by podání druhé dávky v průběhu stejné ataky bylo prospěšné.

Jestliže se nedosáhne uspokojivého účinku s dávkou 2,5 mg, lze při další atace podat dávku 5 mg.

Celková denní dávka by neměla překročit 10 mg. V průběhu 24 hodin se nesmí podat více než 2 dávky přípravku Zomig.

Zomig není indikován k profylaxi migrény.

Použití u dětí do 12 let

Bezpečnost a účinnost tablet se zolmitriptanem nebyla u pediatrických pacientů stanovena. Použití přípravku Zomig u dětí se proto nedoporučuje.

Dospívající (12 až 17 let)

V placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů ve věku 12 až 17 let nebyla účinnost přípravku Zomig prokázána. Použití přípravku Zomig u dospívajících se proto nedoporučuje.

Použití u pacientů nad 65 let

U lidí nad 65 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Zomig stanovena. Použití přípravku Zomig u starších lidí se proto nedoporučuje.

Pacienti s poškozením jater

U pacientů s mírným a středním poškozením jater není třeba dávku upravovat. Pro pacienty se závažným poškozením jater se doporučuje podávat maximálně 5 mg za 24 hodin.

Pacienti s poškozením ledvin

U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min není třeba upravovat dávkování (viz body 4.3 a 5.2).

Interakce vyžadující úpravu dávkování (viz bod 4.5)

U pacientů, kteří užívají inhibitory monoaminoxidázy A (MAO-A), se doporučuje maximální dávka 5 mg v průběhu 24 hodin. U pacientů, kteří užívají cimetidin, se doporučuje maximální dávka 5 mg v průběhu 24 hodin.

U pacientů, kteří užívají specifické inhibitory CYP1A2, např. fluvoxamin a chinolony (např. ciprofloxacin) se doporučuje maximální dávka 5 mg v průběhu 24 hodin.

4.3 Kontraindikace

Zomig je kontraindikován u pacientů s hypersensitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Středně závažná nebo závažná hypertenze, mírná nekontrolovaná hypertenze.

Použití této skupiny léčiv (agonisté receptoru 5HT_{1B/1D}) bylo spojeno s vasospasmy koronárních cév, a proto byli pacienti s ischemickou chorobou srdeční vyloučeni z klinických studií. Zomig se nesmí podávat pacientům s infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou srdeční v anamnéze, s vasospastickou koronární nemocí /Prinzmetalova angina pectoris, periferní cévní nemocí a nebo příznaky svědčící pro ischemickou chorobu srdeční.

Souběžné podávání ergotaminu, derivátů ergotaminu (včetně methysergidu), sumatriptanu, naratriptanu a jiných agonistů receptorů 5HT_{1B/1D} a zolmitriptanu je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Zolmitriptan se nesmí podávat pacientům s anamnézou cerebrovaskulární příhody (CVA) nebo transitorní ischemické ataky (TIA).

Zolmitriptan je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zomig se smí použít pouze v případě jasně stanovené diagnózy migrény. Podobně jako v případě jiných léčiv k léčbě akutních záchvatů migrény je třeba u pacientů s bolestmi hlavy dosud nediodagnostikovaných jako migréna a u pacientů-migreniků s atypickými příznaky vyloučit jiná, potenciálně závažná neurologická onemocnění. Zomig není určen k léčbě hemiplegické, basilární migrény nebo oftalmoplegické migrény. U pacientů léčených 5HT_{1B/1D} agonisty byly hlášeny případy mozkové cévní příhody a jiné cerebrovaskulární příhody. Je třeba zmínit, že migrenici mohou být riziková z pohledu některých cerebrovaskulárních příhod.

Zomig se nesmí podávat pacientům se symptomatickým Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem ani pacientům s arytmiemi, u nichž se podílejí jiné přídatné převodové dráhy.

Velmi vzácně bylo podávání látek této skupiny (5HT_{1B/1D} agonisté) provázeno spasmem koronárních tepen, anginou pectoris a infarktem myokardu. U pacientů s rizikem výskytu ischemické choroby srdeční (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, dědičná dispozice) se proto před zahájením léčby 5HT_{1B/1D} agonisty, včetně přípravku Zomig, doporučuje provést kardiologické vyšetření (viz bod 4.3). Zvláštní pozornost je třeba věnovat ženám po menopauze a mužům starším než 40 let s těmito rizikovými faktory. Toto hodnocení nemůže odhalit každého pacienta s onemocněním srdce a ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné srdeční příhody u pacientů bez kardiologického onemocnění v anamnéze.

Po podání zolmitriptanu byly popisovány, stejně jako u ostatních 5HT_{1B/1D} agonistů, pocity tíže, tlaku nebo sevření v krajině srdeční (viz bod 4.8). Pokud se objeví bolest na hrudi nebo příznaky typické pro ischemickou chorobu srdeční, nesmí se podávat další dávka zolmitriptanu, dokud není provedeno podrobné lékařské vyšetření.

Podobně jako u jiných 5HT_{1B/1D} agonistů bylo u pacientů s anamnézou hypertenze i bez této anamnézy hlášeno přechodné zvýšení krevního tlaku. Velmi vzácně bylo toto zvýšení krevního tlaku spojeno s významnou klinickou diagnózou. Doporučené dávky zolmitriptanu by neměly být překračovány.

Nežádoucí účinky mohou být častější při souběžném podávání triptanů a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Při souběžném užívání triptanů a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byl hlášen serotoninový syndrom (včetně alterace mentálního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit). Tyto účinky mohou být závažné. Pokud je souběžně podáván SSRI nebo SNRI a zolmitriptanu klinicky odůvodněné, je třeba pacienta vhodným způsobem sledovat, zvláště na počátku léčby nebo při zvyšování dávky nebo po přidání dalšího serotoninergního léčiva (viz bod 4.5).

Dlouhodobé užívání jakýchkoliv analgetik na bolest hlavy může zhoršit klinický stav. Pokud se to stane nebo to lze předpokládat, je třeba žádat o lékařskou pomoc a léčbu přerušit. Diagnóza nadužívání léků na bolest hlavy je pravděpodobná u pacientů, kteří mají častou bolest hlavy nebo každodenní bolest hlavy, i když (proto, že) užívají pravidelně léky k léčbě bolesti hlavy.

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti s dědičnými problémy špatné tolerance galaktosy, deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakční studie byly provedeny s kofeinem, ergotaminem, dihydroergotaminem, paracetamolem, metoklopramidem, pizotifinem, fluoxetinem, rifampicinem a propranololem a nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice zolmitriptanu nebo jeho aktivního metabolitu.

Údaje získané u zdravých dobrovolníků ukazují, že neexistuje klinicky významná interakce mezi zolmitriptanem a ergotaminem. Ovšem existuje teoreticky zvýšené riziko koronárních vasospasmů, a

proto je souběžné podávání kontraindikováno. Doporučuje se čekat alespoň 24 hodin po podání přípravků s ergotaminem před podáním zolmitriptanu. Doporučuje se čekat alespoň 6 hodin po podání zolmitriptanu před podáním přípravků s ergotaminem (viz bod 4.3).

Po podání moklobemidu, specifického inhibitoru MAO-A, došlo k mírnému (26%) nárůstu AUC pro zolmitriptan a k trojnásobnému zvětšení AUC pro aktivní metabolit. Proto se pro pacienty užívající inhibitory MAO-A doporučuje maximální dávka přípravku Zomig 5 mg za 24 hodin. Léčivé přípravky nelze užívat souběžně, pokud se podává dávka moklobemidu vyšší než 150 mg dvakrát denně.

Po podání cimetidinu, inhibitor cytochromu P450, se poločas zolmitriptanu zvýšil o 44 % a AUC o 48 %. Kromě toho se zdvojnásobily hodnoty poločasu a AUC pro aktivní N-demetylovaný metabolit zolmitriptanu (183C91). Pro pacienty, kteří užívají cimetidin, se proto doporučuje maximální dávka 5 mg přípravku Zomig za 24 hodin. S přihlédnutím k celkovému interakčnímu profilu nelze vyloučit interakci s inhibitory isoenzymu CYP1A2 cytochromu P450. Z tohoto důvodu se stejné snížení dávky přípravku Zomig doporučuje při současném podávání s těmito látkami, např. fluvoxamin a chinolony (např. ciprofloxacin).

Podávání selegilinu (inhibitor MAO-B) a fluoxetinu nevedlo k farmakokinetické interakci se zolmitriptanem. Byly však hlášeny případy popisující příznaky kompatibilní s serotoninovým syndromem (včetně alterace mentálního stavu, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormit) po podání SSRI nebo SNRI a zolmitriptanu (viz bod 4.4).

Zolmitriptan může, podobně jako jiní 5HT_{1B/1D} agonisté, zpomalovat absorpci jiných léčivých látek.

Je třeba vyloučit podání jiných 5HT_{1B/1D} agonistů v době do 24 hodin po podání zolmitriptanu. Podání zolmitriptanu v době do 24 hodin po podání jiných 5HT_{1B/1D} agonistů je třeba vyloučit.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku Zomig v průběhu těhotenství nebyla stanovena. Hodnocení na podkladě experimentálních studií u zvířat neukazuje na přímé teratogenní účinky. Některé údaje ze studií na embryotoxicitu předpokládají vliv na životaschopnost embryí. Zomig se smí užívat v těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný efekt léčby převáží nad případnými riziky pro plod.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že zolmitriptan přechází do mléka laktujících samic. Dosud nejsou dostupné žádné údaje o přechodu zolmitriptanu do mateřského mléka u člověka. Z tohoto důvodu je třeba opatrnosti, pokud je Zomig podáván kojícím ženám. Expozice kojence by měla být minimalizována tím, že 24 hodin po léčbě nebude kojen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při podání až 20 mg přípravku Zomig nebylo u malé skupiny zdravých osob zjištěno výrazné ovlivnění psychomotorických schopností. Není pravděpodobné, že by Zomig mohl narušit schopnost pacientů řídit auta nebo obsluhovat stroje. Je však třeba brát v úvahu, že se může v průběhu migrény může objevit ospalost a jiné příznaky.

4.8 Nežádoucí účinky

Zomig je dobře snášen. Nežádoucí účinky jsou obvykle mírného charakteru, přechodné, nejsou závažné a vymizí spontánně bez dalšího léčení.

Výskyt nežádoucích účinků je vyjádřen podle následujících frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Po podání zolmitriptanu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivita zahrnující kopřivku, angioedém a anafylaktickou reakci
Poruchy nervového systému	časté	abnormality nebo poruchy vnímání; závratě; bolest hlavy; hyperestézie; parestézie; ospalost; pocit tepla
Srdeční poruchy	časté	palpitace
	méně časté	tachykardie
	velmi vzácné	infarkt myokardu; angina pectoris; koronární vasospasmus
Cévní poruchy	méně časté	mírný vzestup krevního tlaku; přechodné zvýšení systémového krevního tlaku
Gastrointestinální poruchy	časté	bolest břicha; nausea; zvracení; sucho v ústech
	velmi vzácné	ischemie nebo infarkt (např. intestinální ischemie, intestinální infarkt, infarkt sleziny) projevující se jako krvavý průjem nebo bolest břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	svalová slabost; bolest svalů
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	polyurie; zvýšená frekvence urinace
	velmi vzácné	urinární urgence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	astenie; pocit tíže, bolesti, svírání nebo tlaku v krku, zádech, v končetinách nebo na prsou.

Některé příznaky mohou být součástí samotné migrenózní ataky.

4.9 Předávkování

Dobrovolníci, kteří užili perorálně jednorázově 50 mg, obvykle pociťovali útlum.

Eliminační poločas zolmitriptanu po podání tablet je 2,5-3 hodiny (viz bod 5.2), a proto je třeba pacienty po předávkování přípravkem Zomig sledovat nejméně 15 hodin, nebo po celou dobu, kdy přetrvávají příznaky předávkování.

Neexistuje specifické antidotum pro zolmitriptan. V případě závažného předávkování se doporučuje intenzivní péče (včetně zajištění a udržení průchodnosti dýchacích cest) umožňující dostatečnou oxygenaci a ventilaci a zajišťující pravidelné sledování a podporu kardiovaskulárního systému.

Není známo, jaký vliv má hemodialýza nebo peritoneální dialýza na sérové koncentrace zolmitriptanu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní agonisté 5HT₁ receptoru; ATC kód: N02CC03

Bylo prokázáno, že zolmitriptan je selektivní agonista lidských vaskulárních receptorů subtyp 5HT_{1B} a 5HT_{1D}. Zolmitriptan je receptorový agonista s vysokou afinitou k receptorům 5HT_{1B/1D} a střední afinitou k receptorům 5HT_{1A}. Zolmitriptan nemá výraznější afinitu ani farmakologický účinek, k 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, adrenergním, histaminovým, muskarinovým nebo dopaminergním receptorům.

Na zvířecích modelech vede podání zolmitriptanu k vasokonstrukci v karotidách. Experimentální studie dále ukazují, že zolmitriptan inhibuje centrální i periferní aktivitu trigeminu pomocí inhibice uvolňování neuropeptidů (CGRP – neuropeptid odvozený od genu pro calcitonin, calcitonine gen related peptide), (VIP - vazoaktivní intestinální peptid, vasoactive intestinal peptide) a substance P.

V klinických studiích byl nástup účinku pozorovatelný od 1 hodiny po podání, s rostoucí účinností mezi 2 a 4 hodinou, pokud jde o bolest hlavy a jiné migrenózní příznaky jako je nauzea, fotofobie a fonofobie

Zolmitriptan je stejně účinný u migrény s aurou i bez aury a u migrény spojené s menstruací. Pokud je zolmitriptan podán v průběhu aury, nebylo prokázáno, že by bránil rozvoji bolesti hlavy, a proto je třeba Zomig podat v průběhu bolestivé fáze migrény.

Výsledky jedné klinické studie u 696 adolescentů s migrénou neprokázaly superioritu zolmitriptanu (tablety 2,5 mg, 5 mg a 10 mg) proti placebo. Účinnost nebyla prokázána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zolmitriptan se po perorálním podání u člověka rychle a dobře vstřebává (asi z 64 %). Průměrná hodnota biologické dostupnosti mateřské látky je asi 40 %. Existuje aktivní metabolit (183C91, N-demetylovaný metabolit), který je také agonistou 5HT_{1B/1D} a na zvířecích modelech je 2-6krát účinnější než zolmitriptan.

U zdravých dobrovolníků vykazuje zolmitriptan a jeho aktivní metabolit 183C91 po jednorázovém podání v rozmezí 2,5-50 mg závislost AUC a c_{max} na velikosti dávky. Absorpce je velmi rychlá, 75 % c_{max} je dosaženo během 1 hodiny a plazmatické koncentrace jsou udržovány po 4-5 hodin. Vstřebávání zolmitriptanu není ovlivněno jídlem. Při opakovaném podávání zolmitriptanu nedochází k jeho kumulaci.

Plazmatické koncentrace zolmitriptanu a jeho metabolitů jsou první 4 hodiny po podání nižší, pokud byl podán v průběhu migrény, ve srovnání s podáním mimo toto období. To je v souladu s pozorováním, že v průběhu migrény dochází ke zpomalení vyprazdňování žaludku v průběhu migrenózní ataky.

Zolmitriptan se metabolizuje hlavně v játrech a vylučuje se močí ve formě metabolitů. Existují tři hlavní metabolity: kyselina indolctová (hlavní metabolit v plazmě a moči), N-oxid a N-demethyl deriváty. N-demetylovaný metabolit (183C91) je aktivní, zatímco ostatní metabolity aktivní nejsou. Plazmatické koncentrace 183C91 jsou asi poloviční ve srovnání s mateřskou látkou, a proto se předpokládá, že přispívají k terapeutickému účinku přípravku Zomig. Přes 60 % jednotlivé perorální

dávky se vyloučí močí (hlavně jako metabolity kyseliny indolctové) a asi 30 % je vylučováno stolicí ve formě nezměněné mateřské látky.

Průměrná hodnota plazmatické clearance po intravenózním podání je asi 10 ml/min/kg, z toho jedna čtvrtina připadá na renální clearance. Renální clearance je větší než glomerulární filtrační rychlost, což svědčí pro současnou renální tubulární sekreci. Distribuční objem po i.v. podání je 2,4 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 25 %). Průměrná hodnota poločasu eliminace zolmitriptanu je 2,5-3 hodiny. Poločasy metabolitů jsou podobné, což svědčí pro názor, že jejich eliminace je závislá na rychlosti jejich tvorby.

Renální clearance zolmitriptanu a jeho metabolitů je v porovnání se zdravými jedinci snížena (7-8krát) u pacientů se středním až závažným poškozením ledvin, přesto je hodnota AUC mateřské látky a aktivního metabolitu pouze mírně vyšší (o 16 %, resp. 35 %) a poločas je prodloužen o 1 hodinu na výsledné 3-3,5 hodiny. Uvedené parametry jsou v rozmezí hodnot u zdravých dobrovolníků.

Metabolismus zolmitriptanu je proporcionálně snížen u pacientů s poškozením jater s ohledem na rozsah poškození. Hodnoty AUC a c_{max} jsou zvýšeny o 226 %, resp. 50 % a poločas eliminace prodloužen až na 12 hodin u pacientů se závažným poškozením jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Expozice všem metabolitům je snížena.

Farmakokinetika zolmitriptanu u zdravých starších lidí je podobná jako u mladých zdravých dobrovolníků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická pozorování po jednorázovém a opakovaném podání dávky v toxikologických studiích byla účinná pouze při expozičních značně převyšujících maximální expozici u lidí.

Nálezy v podmínkách *in vitro* i *in vivo* v testech na genotoxicitu ukazují, že nelze očekávat nepříznivé účinky zolmitriptanu v klinické praxi.

Ve studiích na kancerogenitu u myší a laboratorních potkanů nebyly prokázány tumory relevantní ke klinickému požití.

Podobně jako jiní agonisté 5HT_{1B/1D} se i zolmitriptan váže na melanin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zomig 2,5 mg:

Jádro tablety

laktosa
magnesium-stearát
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potah tablety

žlutý oxid železitý (E172)
hypromelosa,
makrogol 8000
makrogol 400,
oxid titaničitý (E171).

Jádro tablety

laktosa
magnesium-stearát
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potah tablety

červený oxid železitý (E172)
hypromelosa
makrogol 8000
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zomig 2,5 mg:

- a) blistr (Al/Al-bezbarvý PVC-nylon), krabička.
- b) blistr (Al/Al-bezbarvý PVC-nylon), prázdné šedé ochranné pouzdro z umělé hmoty, krabička

Velikost balení:

- a) 3, 6, 18 potahovaných tablet
- b) 6 potahovaných tablet

Zomig 5 mg:

- a) blistr (Al/Al-bezbarvý PVC-nylon), krabička.
- b) blistr (Al/Al-bezbarvý PVC-nylon), prázdné šedé ochranné pouzdro z umělé hmoty, krabička.

Velikost balení:

- a) 3, 6, 18 potahovaných tablet
- b) 6 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Zomig 2,5 mg: 33/629/99-C

Zomig 5 mg: 33/630/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.9.1999 / 12.10.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.11.2011