KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGTERA 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zolmitriptan	5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrat	213.08 mg
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)	5.00 mg
Film kaplama materyali	
Opadry pink 20A24556	8.0 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Pembe renkli film kaplı oval, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

MİGTERA, auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Bir migren atağının tedavisinde önerilen MİGTERA dozu 2.5 mg'dır.

Eğer semptomlar devam eder veya 24 saat içerisinde tekrarlarsa, alınacak ikinci bir dozun etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci bir doz gerekiyorsa bu, başlangıç dozundan en az 2 saat geçtikten sonra alınmalıdır.

Eğer hasta 2.5 mg'lık dozlardan tatmin edici bir fayda görmüyorsa, daha sonraki ataklar 5 mg'lık MİGTERA dozlarıyla tedavi edilebilir. Bu hastalarda dozun alınmasını izleyen 1 saat içerisinde anlamlı bir etki görülür.

Migren atağı sırasında alındığı zaman da aynı derecede etkili olan MİGTERA tabletlerin, migren atağı başladıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda alınması önerilir.

Tekrarlayan ataklarda 24 saat içerisinde alınacak toplam MİGTERA miktarı 10 mg'ı aşmamalıdır.

MİGTERA migren profilaksisinde kullanılmaz.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanım:
Pediyatrik hastalarda zolmitriptanın güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle MİGTERA'nın bu yaş grubu çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Ergenlik döneminde kullanım (12-17.yaş arası):
12 ila 17 yaş arası hastalar için zolmitriptan tabletin etkinliği plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Bu sebeple MİGTERA tabletin ergenlik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Zolmitriptanın yaşı 65'in üzerinde olan hastalardaki ilaç emniyeti ve etkinliği, sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGTERA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Ürün bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlığı olanlarda,
- Kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansiyon vakalarında,
- İskemik kalp hastalığında,
- Koroner spazm/ Prinzmetal angina vakalarında,
- Serebrovasküler olay (CVA) veya geçici iskemik atak (TİA) hikayesi olanlarda
- MİGTERA tabletin ergotamin veya ergotamin türevleri veya diğer 5-HT_1 reseptör antagonistleri ile birlikte uygulanması,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİGTERA yalnızca, migren teşhisi açıkça konulmuş olan hastalarda kullanılmalı ve önemli olabilecek diğer nörolojik durumların bulunmadığı kesinleştirilmelidir. Zolmitriptanın hemiplejik veya baziler migren tedavisinde kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Migren hastalarında, belirli serebrovasküler olayların gelişme riski söz konusu

olabilir. $5HT_{1B/1D}$ agonistleriyle tedavi edilen hastalarda serebral hemoraji, subaraknoid hemoraji, inme veya diğer serebrovasküler olaylar bildirilmiştir.

MİGTERA, semptomatik Wolf-Parkinson-White sendromu vakalarına veya kalpteki aksesuar uyaran iletim yolları ile ilişkili başka aritmileri olan hastalara verilmemelidir.

Çok nadir durumlarda, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, koroner vazospazm, anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. İskemik kalp hastalığı riski olan hastalara MİGTERA da dahil bu sınıftan bileşiklerle tedaviye başlamadan önce kardiyovasküler değerlendirme yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Ancak bu değerlendirmeler kalp hastalığı olan her hastayı belirleyemeyebilir ve çok seyrek olarak herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan hastalarda da ciddi kardiyak olaylar gelişmiştir.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri gibi zolmitriptan kullanılmasından sonra da prekordiyal bölgede atipik duyular bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8, İstenmeyen etkiler). Eğer göğüs ağrısı veya iskemik kalp hastalığı ile uyumlu semptomlar gözlenirse, uygun bir tıbbi değerlendirme yapılmadan daha fazla zolmitriptan alınmamalıdır.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, hipertansiyon hikayesi olan veya olmayan hastalarda sistemik kan basıncında geçici artış bildirilmiştir, çok nadiren kan basıncındaki bu artışlar belirgin klinik olaylara neden olmuştur.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan alan hastalarda nadiren anaflaksi/anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Akut anti- migren ilaçların aşırı kullanımı baş ağrısı sıklığının artmasına ve muhtemelen tedavinin durdurulmasına sebep olabilir.

Triptanların, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRIs) ve Serotonin/ Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleriyle (SNRIs) birlikte kullanımının Serotonin Sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir. Serotonin Sendromu hayati tehlike oluşturma potansiyeline sahiptir ve mental durum değişikliği (örn: ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabilite, (örn: taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromuskuler bozukluklar (örn: hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn: bulantı, kusma, diyare) gibi belirti ve semptomlar gösterir. MİGTERA ile birlikte SSRI veya SNRI kullanması klinik açıdan gerekli olan hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artırıldığında dikkatli bir gözlem önerilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

MİGTERA tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 5.0 mg sodyum nişasta glikolat içerir. Sodyum miktarının 23 mg (1mmol)'dan az olması nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Kaplama maddesinde bulunan, sunset sarısı FCF Al lak (E110) ve karmoizin (E122) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta blokörler, oral dihidroergotamin, pizotifen gibi migren profilaksisi ilaçlarının birlikte kullanılmasının, zolmitriptanın etkinliğinde değişiklik yaptığını veya istenmeyen etkilere yol açtığını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Akut semptomatik tedavi amacıyla kullanılan parasetamol, metoklopramid ve ergotamin gibi ilaçlar zolmitriptanın farmakokinetiğini veya tolerabilitesini etkilememiştir. MİGTERA tedavisini izleyen 12 saat içerisinde, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistlerinin kullanılmaması gerekir.

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen veriler, zolmitriptan ile ergotamin arasında farmakokinetik veya klinik olarak önemli bir etkileşim olmadığını gösterse de, teorik olarak koroner vazospazm riskinin artması olasıdır. Bu nedenle ergotamin içeren preparatların kullanılmasını takiben MİGTERA kullanılması için en az 24 saat beklenmesi, bunun aksine MİGTERA kullanılmasını takiben ergotamin içeren preparatlar kullanılması için en az 6 saat beklenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Spesifik bir MAO-A (monoamin oksidaz-A) inhibitörü olan moklobemid kullanılmasını takiben, zolmitriptanın EAA (Eğri Altındaki Alan) değeri küçük bir oranda (%26), aktif metabolitinin EAA değeri ise 3 kat arttığından; bir MAO-A inhibitörü kullanan hastalarda 24 saat içerisinde kullanılacak MİGTERA dozu 5 mg'ı aşmamalıdır.

Genel bir P450 inhibitörü olan simetidin kullanılmasını takiben, zolmitriptanın eliminasyon yarı-ömrü %44, EAA değeri %48 oranında artmıştır. Ayrıca, zolmitriptanın aktif metaboliti olan 183C91'in (N-desmetil) eliminasyon yarı-ömrü ve EAA değeri 2 kat artmıştır. Simetidin kullanan hastalarda 24 saat içerisinde maksimum 5 mg MİGTERA kullanılması önerilir. Etkileşim profili bir bütün olarak göz önünde bulundurulduğunda, bir sitokrom P450 izoenzimi olan CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, fluvoksamin ve kinolon grubu antibiyotikler (örneğin siprofloksasin) gibi bileşiklerle de aynı şekilde doz azaltılması önerilir Fluoksetin zolmitriptanın farmakokinetik parametrelerini etkilemez.

Spesifik serotonin geri alım inhibitörleri olan fluoksetin, sertralin, paroksetin ve sitalopramın terapötik dozları, CYP1A2'yi inhibe etmez. Fakat, triptanların ve SSRIs (örn: fluoksetin, paroksetin, sertralin) ve SNRIs (örn: venlafaksin, duloksetin) ile kombine kullanımı sırasında Serotonin Sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4) .

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan kullanımı ile bitkisel tedavi St John's Wort bitkisel preparatının (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) arasında dinamik etkileşim potansiyeli mevcut olduğundan, istenmeyen etkilerin artışına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
~~Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.~~ İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
MİGTERA, gebe kadınlarda yalnızca, annede elde edilecek faydaların, fetüsün karşı karşıya kalabileceği risklerden açıkça daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır. Gebe kadınlarda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur fakat hayvan çalışmalarında hiçbir teratojenik etki ile karşılaşılmamıştır (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Laktasyon dönemi
Zolmitriptanın süt veren hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Zolmitriptanın insanlarda anne sütüne geçişi konusunda herhangi bir veri mevcut olmadığından MİGTERA'nın bebeğini emziren kadınlarda kullanılması sırasında dikkatli olmak gerekir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, fertilite üzerinde bir etki ortaya çıkmamıştır. İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

20 mg'a kadar çıkan zolmitriptan dozları, psikomotor test performansını anlamlı şekilde bozmamıştır. MİGTERA kullanımının, hastaların araç ya da makine kullanma yeteneğini bozma olasılığı yoktur. Ancak somnolansa neden olabileceğinden, hastalar motorlu araçlar da dahil makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zolmitriptan, iyi tolere edilir. Advers olaylar tipik olarak hafif/orta şiddettedir, geçicidir, ciddi değildir ve ek tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden düzelir.

Olası yan etkilerin, dozun alınmasını izleyen 4 saat içerisinde görülme eğilimi vardır ve bunlar, tekrarlanan dozlardan sonra sıklaşmaz.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anaflaktik /anaflaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Duyu anormallikleri ve bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperestezi, parestezi, somnolans, sıcaklık hissi

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Palpitasyon
Yaygın olmayan: Taşikardi
Çok seyrek: Anjina pektoris, koroner vazospazm, miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar:
Yaygın olmayan: Sistemik kan basıncında geçici artış

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Karın ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma
Çok seyrek: Kanlı ishal, gastrointestinal enfarkt veya nekroz, gastrointestinal iskemik olaylar, iskemik kolit, splenik enfarkt

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Kas– iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas zayıflığı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Poliüri, idrar sıklığı
Çok seyrek: Acil idrar yapma hissi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni, boğaz boyun ekstremitelerde veya göğüste ağırlık, daralma veya baskı hissi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

50 mg'lık bir tek oral doz zolmitriptan alan gönüllülerde genellikle sedasyon görülmüştür. Zolmitriptan tabletlerin eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat olduğundan (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) aşırı doz alan hastalar, en az 15 saat boyunca veya semptomlar ve belirtiler devam ettiği sürece izlenmelidir.

Zolmitriptanın spesifik bir antidotu yoktur. Şiddetli intoksikasyon durumunda yoğun bakım önlemlerinin alınması ve bu arada açık bir hava yolu sağlanması ve devam ettirilmesi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması, kardiyovasküler sistemin izlenmesi ve desteklenmesi önerilir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizin zolmitriptanın serum konsantrasyonları üzerinde etkileri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin ($5HT_1$) agonistleri
ATC kodu: N02CC03

Preklinik çalışmalarda zolmitriptanın, vasküler insan rekombinant $5HT_{1B}$ ve $5HT_{1D}$ reseptör alt tiplerinin selektif agonisti olduğu gösterilmiştir. Zolmitriptan, yüksek afiniteli bir $5HT_{1B/1D}$ reseptör agonistidir ve orta dereceli $5HT_{1A}$ reseptör afinitesine sahiptir. Zolmitriptanın $5HT_2$-, $5HT_3$-, $5HT_4$, $alfa_1$-, $alfa_2$- veya $beta_1$-adrenerjik; H_1-, H_2-, histaminik; muskarinik, $dopaminerjik_1$ veya $dopaminerjik_2$ reseptörlerine belirgin bir afinitesi (radyoligand bağlanma analizleri ile ölçüldüğü gibi) veya farmakolojik aktivitesi yoktur. $5HT_{1D}$ reseptörü baskın

olarak, trigeminal sinirlerin hem periferik hem de merkezi sinapslarında presinaptik yerleşmiştir ve klinik öncesi çalışmalar zolmitriptanın her iki bölgeyi de etkileyebildiğini göstermiştir.

Bir kontrollü çalışmada 696 ergenlik dönemindeki migren hastasında, zolmitriptan tabletlerin 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg dozlarının plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır.

Emilim:
Zolmitriptan konvensiyonel tabletlerin oral yolla alınmasını takiben, zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde (dozun en az %64'ü) emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır. Yine bir $5HT_{1B/1D}$ agonisti olan ve hayvan modellerinde zolmitriptanın 2-6 katı daha güçlü olduğu gösterilen aktif bir metaboliti de vardır (183C91, N-desmetil metabolit).

Dağılım:
Sağlıklı kişilerde, tek doz olarak verildiğinde, zolmitriptan ve aktif metaboliti 183C91, 2.5 ila 50 mg doz aralığında dozla orantılı EAA ve C_{maks} gösterir. C_{maks}'ın %75'i ile absorpsiyon hızlıdır ve 1 saat içinde ulaşılır, plazma konsantrasyonları 4 ila 6 saat devam eder. Zolmitriptan absorpsiyonu gıda varlığından etkilenmez. Zolmitriptanın çoklu dozlarında bile biriktiği gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:
Zolmitriptan vücuttan daha çok, karaciğerde biyotransformasyon geçirerek oluşan metabolitlerinin böbrekler yoluyla atılması şeklinde uzaklaştırılır. Zolmitriptanın başlıca 3 metaboliti vardır: İndol asetik asit (plazmadaki ve idrardaki ana metabolit), N-oksit ve N-desmetil analogları. Bunlardan N-desmetil metabolit (183C91) aktiftir, diğerleri değildir. Plazmadaki 183C91 konsantrasyonları, asıl ilacın yaklaşık yarısı olduğundan bu metabolitin, zolmitriptanın terapötik etkisine katkıda bulunması beklenir. Tek oral dozun %60'dan fazlası idrarla (esas olarak indol asetik asit metaboliti olarak) atılır ve %30'u değişmemiş ana bileşen olarak feçesle atılır.

Karaciğer hastalığının zolmitriptanın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada, sağlıklı gönüllülerle orta veya ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar karşılaştırıldığında orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastaların EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %94 ve %50 ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastaların ise %226 ve %47 arttığı gösterilmiştir. 183C91 metaboliti için, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA ve C_{maks} sırasıyla %33 ve %44 azalmış, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %82 ve %90 azalmıştır.

Eliminasyon:
Zolmitriptanın plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde 4.7 saat, orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda 7.3 saat ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda ise 12 saattir. 183C91 metaboliti için ilgili $t_{1/2}$ değerleri sırasıyla 5.7 saat, 7.5 saat ve 7.8 saattir.

İntravenöz kullanımdan sonraki ortalama total plazma klerensi 10 ml/dak/kg kadardır ve bunun üçte biri renal klerenstir. Renal klerensin glomerüler filtrasyon hızından fazla olması renal tübüler sekresyonu akla getirmektedir. İntravenöz dozdan sonraki dağılım hacmi, 2.4 litre/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık %25). Zolmitriptanın ortalama eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat kadardır. Metabolitlerinin yarı ömrünün de benzer olması, eliminasyonlarının oluşum hızı ile sınırlı olduğunu akla getirmektedir.

Zolmitriptanın ve metabolitlerinin renal klerensi, orta-ileri derecede böbrek bozukluğu vakalarında sağlıklı gönüllülere göre 7 ila 8 kat azalmıştır, ana bileşenin ve aktif metabolitin EAA değeri hafif artarken (sırasıyla %16 ve %35), yarı ömrü 1 saat artış ile 3 ila 3.5 saattir. Bu parametreler sağlıklı gönüllülerde gözlenen aralık dahilindedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar
Zolmitriptanın ileri yaşta, sağlıklı insanlardaki farmakokinetiği, sağlıklı genç gönüllülerdekine benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır. Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Etkileşimler
Sağlıklı küçük bir gönüllü grubunda, zolmitriptan ergotaminle birlikte kullanıldığında farmakolojik etkileşim görülmemiştir. Zolmitriptanın ergotamin/kafein ile birlikte verilmesi, iyi tolere edilmiş ve yan etkilerde ya da kan basıncı değişikliklerinde, zolmitriptanın tek başına kullanılmasına kıyasla herhangi bir artışla sonuçlanmamıştır.

Rifampisin uygulanmasını takiben, zolmitriptan veya aktif metabolitlerinde klinik olarak ilişkili bir fark gözlenmemiştir.

Bir MAO-B inhibitörü olan selegilin, serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin, zolmitriptan farmakokinetik parametreleri üzerinde etkili olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Zolmitriptan kullanılarak oral teratojen etki çalışması yapılmıştır. Zolmitriptanın maksimum tolere edilebilen dozları 1200 mg/kg/gün (EAA 605 µg/ml saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 3700 katı) ve 30 mg/kg/gün (EAA 4.9 µg/ml. saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 30 katı) sıçan ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir.

Beş genotoksisite çalışması yapılmış ve bunların sonucunda zolmitriptanın, insanlarda herhangi bir genetik risk taşımadığına karar verilmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde uygulanabilen en yüksek dozlarla yapılan karsinojen etki çalışmaları, tümorojen etki izlenimi vermemiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda, toksisite tarafından sınırlanan dozlar kullanılarak yapılan üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)
Magnezyum stearat
Film kaplama materyali Opadry pink 20A24556 (titanyum dioksit (E171),karmoizin (E122),sarı demir oksit (E172),sunset sarısı FCF lak (E110) ve indigo karmin lak (E132))

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister

Kutuda 2, 3 ya da 6 film tabletlik blisterler halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No: 10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

--

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGTERA 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zolmitriptan	5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrat	213.08 mg
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)	5.00 mg
Film kaplama materyali	
Opadry pink 20A24556	8.0 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Pembe renkli film kaplı oval, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

MİGTERA, auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Bir migren atağının tedavisinde önerilen MİGTERA dozu 2.5 mg'dır.

Eğer semptomlar devam eder veya 24 saat içerisinde tekrarlarsa, alınacak ikinci bir dozun etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci bir doz gerekiyorsa bu, başlangıç dozundan en az 2 saat geçtikten sonra alınmalıdır.

Eğer hasta 2.5 mg'lık dozlardan tatmin edici bir fayda görmüyorsa, daha sonraki ataklar 5 mg'lık MİGTERA dozlarıyla tedavi edilebilir. Bu hastalarda dozun alınmasını izleyen 1 saat içerisinde anlamlı bir etki görülür.

Migren atağı sırasında alındığı zaman da aynı derecede etkili olan MİGTERA tabletlerin, migren atağı başladıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda alınması önerilir.

Tekrarlayan ataklarda 24 saat içerisinde alınacak toplam MİGTERA miktarı 10 mg'ı aşmamalıdır.

MİGTERA migren profilaksisinde kullanılmaz.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanım:
Pediyatrik hastalarda zolmitriptanın güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle MİGTERA'nın bu yaş grubu çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Ergenlik döneminde kullanım (12-17 yaş arası):
12 ila 17 yaş arası hastalar için zolmitriptan tabletin etkinliği plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Bu sebeple MİGTERA tabletin ergenlik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Zolmitriptanın yaşı 65'in üzerinde olan hastalardaki ilaç emniyeti ve etkinliği, sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGTERA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Ürün bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlığı olanlarda,
- Kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansiyon vakalarında,
- İskemik kalp hastalığında,
- Koroner spazm/ Prinzmetal angina vakalarında,
- Serebrovasküler olay (CVA) veya geçici iskemik atak (TİA) hikayesi olanlarda
- MİGTERA tabletin ergotamin veya ergotamin türevleri veya diğer 5-HT_1 reseptör antagonistleri ile birlikte uygulanması,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİGTERA yalnızca, migren teşhisi açıkça konulmuş olan hastalarda kullanılmalı ve önemli olabilecek diğer nörolojik durumların bulunmadığı kesinleştirilmelidir. Zolmitriptanın hemiplejik veya baziler migren tedavisinde kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Migren hastalarında, belirli serebrovasküler olayların gelişme riski söz konusu

olabilir. $5HT_{1B/1D}$ agonistleriyle tedavi edilen hastalarda serebral hemoraji, subaraknoid hemoraji, inme veya diğer serebrovasküler olaylar bildirilmiştir.

MİGTERA, semptomatik Wolf-Parkinson-White sendromu vakalarına veya kalpteki aksesuar uyaran iletim yolları ile ilişkili başka aritmileri olan hastalara verilmemelidir.

Çok nadir durumlarda, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, koroner vazospazm, anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. İskemik kalp hastalığı riski olan hastalara MİGTERA da dahil bu sınıftan bileşiklerle tedaviye başlamadan önce kardiyovasküler değerlendirme yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Ancak bu değerlendirmeler kalp hastalığı olan her hastayı belirleyemeyebilir ve çok seyrek olarak herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan hastalarda da ciddi kardiyak olaylar gelişmiştir.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri gibi zolmitriptan kullanılmasından sonra da prekordiyal bölgede atipik duyular bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8, İstenmeyen etkiler). Eğer göğüs ağrısı veya iskemik kalp hastalığı ile uyumlu semptomlar gözlenirse, uygun bir tıbbi değerlendirme yapılmadan daha fazla zolmitriptan alınmamalıdır.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, hipertansiyon hikayesi olan veya olmayan hastalarda sistemik kan basıncında geçici artış bildirilmiştir, çok nadiren kan basıncındaki bu artışlar belirgin klinik olaylara neden olmuştur.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan alan hastalarda nadiren anaflaksi/anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Akut anti- migren ilaçların aşırı kullanımı baş ağrısı sıklığının artmasına ve muhtemelen tedavinin durdurulmasına sebep olabilir.

Triptanların, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRIs) ve Serotonin/ Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleriyle (SNRIs) birlikte kullanımının Serotonin Sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir. Serotonin Sendromu hayati tehlike oluşturma potansiyeline sahiptir ve mental durum değişikliği (örn: ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabilite, (örn: taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromuskuler bozukluklar (örn: hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn: bulantı, kusma, diyare) gibi belirti ve semptomlar gösterir. MİGTERA ile birlikte SSRI veya SNRI kullanması klinik açıdan gerekli olan hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artırıldığında dikkatli bir gözlem önerilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

MİGTERA tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 5.0 mg sodyum nişasta glikolat içerir. Sodyum miktarının 23 mg (1mmol)'dan az olması nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Kaplama maddesinde bulunan, sunset sarısı FCF Al lak (E110) ve karmoizin (E122) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta blokörler, oral dihidroergotamin, pizotifen gibi migren profilaksisi ilaçlarının birlikte kullanılmasının, zolmitriptanın etkinliğinde değişiklik yaptığını veya istenmeyen etkilere yol açtığını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Akut semptomatik tedavi amacıyla kullanılan parasetamol, metoklopramid ve ergotamin gibi ilaçlar zolmitriptanın farmakokinetiğini veya tolerabilitesini etkilememiştir. MİGTERA tedavisini izleyen 12 saat içerisinde, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistlerinin kullanılmaması gerekir.

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen veriler, zolmitriptan ile ergotamin arasında farmakokinetik veya klinik olarak önemli bir etkileşim olmadığını gösterse de, teorik olarak koroner vazospazm riskinin artması olasıdır. Bu nedenle ergotamin içeren preparatların kullanılmasını takiben MİGTERA kullanılması için en az 24 saat beklenmesi, bunun aksine MİGTERA kullanılmasını takiben ergotamin içeren preparatlar kullanılması için en az 6 saat beklenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Spesifik bir MAO-A (monoamin oksidaz-A) inhibitörü olan moklobemid kullanılmasını takiben, zolmitriptanın EAA (Eğri Altındaki Alan) değeri küçük bir oranda (%26), aktif metabolitinin EAA değeri ise 3 kat arttığından; bir MAO-A inhibitörü kullanan hastalarda 24 saat içerisinde kullanılacak MİGTERA dozu 5 mg'ı aşmamalıdır.

Genel bir P450 inhibitörü olan simetidin kullanılmasını takiben, zolmitriptanın eliminasyon yarı-ömrü %44, EAA değeri %48 oranında artmıştır. Ayrıca, zolmitriptanın aktif metaboliti olan 183C91'in (N-desmetil) eliminasyon yarı-ömrü ve EAA değeri 2 kat artmıştır. Simetidin kullanan hastalarda 24 saat içerisinde maksimum 5 mg MİGTERA kullanılması önerilir. Etkileşim profili bir bütün olarak göz önünde bulundurulduğunda, bir sitokrom P450 izoenzimi olan CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, fluvoksamin ve kinolon grubu antibiyotikler (örneğin siprofloksasin) gibi bileşiklerle de aynı şekilde doz azaltılması önerilir Fluoksetin zolmitriptanın farmakokinetik parametrelerini etkilemez.

Spesifik serotonin geri alım inhibitörleri olan fluoksetin, sertralin, paroksetin ve sitalopramın terapötik dozları, CYP1A2'yi inhibe etmez. Fakat, triptanların ve SSRIs (örn: fluoksetin, paroksetin, sertralin) ve SNRIs (örn: venlafaksin, duloksetin) ile kombine kullanımı sırasında Serotonin Sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4) .

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan kullanımı ile bitkisel tedavi St John's Wort bitkisel preparatının (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) arasında dinamik etkileşim potansiyeli mevcut olduğundan, istenmeyen etkilerin artışına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
MİGTERA, gebe kadınlarda yalnızca, annede elde edilecek faydaların, fetüsün karşı karşıya kalabileceği risklerden açıkça daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır. Gebe kadınlarda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur fakat hayvan çalışmalarında hiçbir teratojenik etki ile karşılaşılmamıştır (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Laktasyon dönemi
Zolmitriptanın süt veren hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Zolmitriptanın insanlarda anne sütüne geçişi konusunda herhangi bir veri mevcut olmadığından MİGTERA'nın bebeğini emziren kadınlarda kullanılması sırasında dikkatli olmak gerekir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, fertilite üzerinde bir etki ortaya çıkmamıştır. İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

20 mg'a kadar çıkan zolmitriptan dozları, psikomotor test performansını anlamlı şekilde bozmamıştır. MİGTERA kullanımının, hastaların araç ya da makine kullanma yeteneğini bozma olasılığı yoktur. Ancak somnolansa neden olabileceğinden, hastalar motorlu araçlar da dahil makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zolmitriptan, iyi tolere edilir. Advers olaylar tipik olarak hafif/orta şiddettedir, geçicidir, ciddi değildir ve ek tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden düzelir.

Olası yan etkilerin, dozun alınmasını izleyen 4 saat içerisinde görülme eğilimi vardır ve bunlar, tekrarlanan dozlardan sonra sıklaşmaz.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anaflaktik /anaflaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Duyu anormallikleri ve bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperestezi, parestezi, somnolans, sıcaklık hissi

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Palpitasyon
Yaygın olmayan: Taşikardi
Çok seyrek: Anjina pektoris, koroner vazospazm, miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar:
Yaygın olmayan: Sistemik kan basıncında geçici artış

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Karın ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma
Çok seyrek: Kanlı ishal, gastrointestinal enfarkt veya nekroz, gastrointestinal iskemik olaylar, iskemik kolit, splenik enfarkt

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Kas– iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas zayıflığı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Poliüri, idrar sıklığı
Çok seyrek: Acil idrar yapma hissi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni, boğaz boyun ekstremitelerde veya göğüste ağırlık, daralma veya baskı hissi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

50 mg'lık bir tek oral doz zolmitriptan alan gönüllülerde genellikle sedasyon görülmüştür. Zolmitriptan tabletlerin eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat olduğundan (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) aşırı doz alan hastalar, en az 15 saat boyunca veya semptomlar ve belirtiler devam ettiği sürece izlenmelidir.

Zolmitriptanın spesifik bir antidotu yoktur. Şiddetli intoksikasyon durumunda yoğun bakım önlemlerinin alınması ve bu arada açık bir hava yolu sağlanması ve devam ettirilmesi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması, kardiyovasküler sistemin izlenmesi ve desteklenmesi önerilir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizin zolmitriptanın serum konsantrasyonları üzerinde etkileri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin ($5HT_1$) agonistleri
ATC kodu: N02CC03

Preklinik çalışmalarda zolmitriptanın, vasküler insan rekombinant $5HT_{1B}$ ve $5HT_{1D}$ reseptör alt tiplerinin selektif agonisti olduğu gösterilmiştir. Zolmitriptan, yüksek afiniteli bir $5HT_{1B/1D}$ reseptör agonistidir ve orta dereceli $5HT_{1A}$ reseptör afinitesine sahiptir. Zolmitriptanın $5HT_2$-, $5HT_3$-, $5HT_4$, $alfa_1$-, $alfa_2$- veya $beta_1$-adrenerjik; H_1-, H_2-, histaminik; muskarinik, $dopaminerjik_1$ veya $dopaminerjik_2$ reseptörlerine belirgin bir afinitesi (radyoligand bağlanma analizleri ile ölçüldüğü gibi) veya farmakolojik aktivitesi yoktur. $5HT_{1D}$ reseptörü baskın

olarak, trigeminal sinirlerin hem periferik hem de merkezi sinapslarında presinaptik yerleşmiştir ve klinik öncesi çalışmalar zolmitriptanın her iki bölgeyi de etkileyebildiğini göstermiştir.

Bir kontrollü çalışmada 696 ergenlik dönemindeki migren hastasında, zolmitriptan tabletlerin 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg dozlarının plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır.

Emilim:
Zolmitriptan konvensiyonel tabletlerin oral yolla alınmasını takiben, zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde (dozun en az %64'ü) emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır. Yine bir $5HT_{1B/1D}$ agonisti olan ve hayvan modellerinde zolmitriptanın 2-6 katı daha güçlü olduğu gösterilen aktif bir metaboliti de vardır (183C91, N-desmetil metabolit).

Dağılım:
Sağlıklı kişilerde, tek doz olarak verildiğinde, zolmitriptan ve aktif metaboliti 183C91, 2.5 ila 50 mg doz aralığında dozla orantılı EAA ve C_{maks} gösterir. C_{maks}'ın %75'i ile absorpsiyon hızlıdır ve 1 saat içinde ulaşılır, plazma konsantrasyonları 4 ila 6 saat devam eder. Zolmitriptan absorpsiyonu gıda varlığından etkilenmez. Zolmitriptanın çoklu dozlarında bile biriktiği gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:
Zolmitriptan vücuttan daha çok, karaciğerde biyotransformasyon geçirerek oluşan metabolitlerinin böbrekler yoluyla atılması şeklinde uzaklaştırılır. Zolmitriptanın başlıca 3 metaboliti vardır: İndol asetik asit (plazmadaki ve idrardaki ana metabolit), N-oksit ve N-desmetil analogları. Bunlardan N-desmetil metabolit (183C91) aktiftir, diğerleri değildir. Plazmadaki 183C91 konsantrasyonları, asıl ilacın yaklaşık yarısı olduğundan bu metabolitin, zolmitriptanın terapötik etkisine katkıda bulunması beklenir. Tek oral dozun %60'dan fazlası idrarla (esas olarak indol asetik asit metaboliti olarak) atılır ve %30'u değişmemiş ana bileşen olarak feçesle atılır.

Karaciğer hastalığının zolmitriptanın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada, sağlıklı gönüllülerle orta veya ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar karşılaştırıldığında orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastaların EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %94 ve %50 ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastaların ise %226 ve %47 arttığı gösterilmiştir. 183C91 metaboliti için, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA ve C_{maks} sırasıyla %33 ve %44 azalmış, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %82 ve %90 azalmıştır.

Eliminasyon:
Zolmitriptanın plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde 4.7 saat, orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda 7.3 saat ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda ise 12 saattir. 183C91 metaboliti için ilgili $t_{1/2}$ değerleri sırasıyla 5.7 saat, 7.5 saat ve 7.8 saattir.

İntravenöz kullanımdan sonraki ortalama total plazma klerensi 10 ml/dak/kg kadardır ve bunun üçte biri renal klerenstir. Renal klerensin glomerüler filtrasyon hızından fazla olması renal tübüler sekresyonu akla getirmektedir. İntravenöz dozdan sonraki dağılım hacmi, 2.4 litre/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık %25). Zolmitriptanın ortalama eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat kadardır. Metabolitlerinin yarı ömrünün de benzer olması, eliminasyonlarının oluşum hızı ile sınırlı olduğunu akla getirmektedir.

Zolmitriptanın ve metabolitlerinin renal klerensi, orta-ileri derecede böbrek bozukluğu vakalarında sağlıklı gönüllülere göre 7 ila 8 kat azalmıştır, ana bileşenin ve aktif metabolitin EAA değeri hafif artarken (sırasıyla %16 ve %35), yarı ömrü 1 saat artış ile 3 ila 3.5 saattir. Bu parametreler sağlıklı gönüllülerde gözlenen aralık dahilindedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar
Zolmitriptanın ileri yaşta, sağlıklı insanlardaki farmakokinetiği, sağlıklı genç gönüllülerdekine benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır. Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Etkileşimler
Sağlıklı küçük bir gönüllü grubunda, zolmitriptan ergotaminle birlikte kullanıldığında farmakolojik etkileşim görülmemiştir. Zolmitriptanın ergotamin/kafein ile birlikte verilmesi, iyi tolere edilmiş ve yan etkilerde ya da kan basıncı değişikliklerinde, zolmitriptanın tek başına kullanılmasına kıyasla herhangi bir artışla sonuçlanmamıştır.

Rifampisin uygulanmasını takiben, zolmitriptan veya aktif metabolitlerinde klinik olarak ilişkili bir fark gözlenmemiştir.

Bir MAO-B inhibitörü olan selegilin, serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin, zolmitriptan farmakokinetik parametreleri üzerinde etkili olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Zolmitriptan kullanılarak oral teratojen etki çalışması yapılmıştır. Zolmitriptanın maksimum tolere edilebilen dozları 1200 mg/kg/gün (EAA 605 µg/ml saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 3700 katı) ve 30 mg/kg/gün (EAA 4.9 µg/ml. saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 30 katı) sıçan ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir.

Beş genotoksisite çalışması yapılmış ve bunların sonucunda zolmitriptanın, insanlarda herhangi bir genetik risk taşımadığına karar verilmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde uygulanabilen en yüksek dozlarla yapılan karsinojen etki çalışmaları, tümorojen etki izlenimi vermemiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda, toksisite tarafından sınırlanan dozlar kullanılarak yapılan üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)
Magnezyum stearat
Film kaplama materyali Opadry pink 20A24556 (titanyum dioksit (E171),karmoizin (E122),sarı demir oksit (E172),sunset sarısı FCF lak (E110) ve indigo karmin lak (E132))

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister

Kutuda 2, 3 ya da 6 film tabletlik blisterler halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No: 10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

--

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGTERA 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zolmitriptan	5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrat	213.08 mg
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)	5.00 mg
Film kaplama materyali	
Opadry pink 20A24556	8.0 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Pembe renkli film kaplı oval, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

MİGTERA, auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Bir migren atağının tedavisinde önerilen MİGTERA dozu 2.5 mg'dır.

Eğer semptomlar devam eder veya 24 saat içerisinde tekrarlarsa, alınacak ikinci bir dozun etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci bir doz gerekiyorsa bu, başlangıç dozundan en az 2 saat geçtikten sonra alınmalıdır.

Eğer hasta 2.5 mg'lık dozlardan tatmin edici bir fayda görmüyorsa, daha sonraki ataklar 5 mg'lık MİGTERA dozlarıyla tedavi edilebilir. Bu hastalarda dozun alınmasını izleyen 1 saat içerisinde anlamlı bir etki görülür.

Migren atağı sırasında alındığı zaman da aynı derecede etkili olan MİGTERA tabletlerin, migren atağı başladıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda alınması önerilir.

Tekrarlayan ataklarda 24 saat içerisinde alınacak toplam MİGTERA miktarı 10 mg'ı aşmamalıdır.

MİGTERA migren profilaksisinde kullanılmaz.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanım:
Pediyatrik hastalarda zolmitriptanın güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle MİGTERA'nın bu yaş grubu çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Ergenlik döneminde kullanım (12-17 yaş arası):
12 ila 17 yaş arası hastalar için zolmitriptan tabletin etkinliği plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Bu sebeple MİGTERA tabletin ergenlik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Zolmitriptanın yaşı 65'in üzerinde olan hastalardaki ilaç emniyeti ve etkinliği, sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGTERA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir;

- Ürün bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlığı olanlarda,
- Kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansiyon vakalarında,
- İskemik kalp hastalığında,
- Koroner spazm/ Prinzmetal angina vakalarında,
- Serebrovasküler olay (CVA) veya geçici iskemik atak (TİA) hikayesi olanlarda
- MİGTERA tabletin ergotamin veya ergotamin türevleri veya diğer 5-HT_1 reseptör antagonistleri ile birlikte uygulanması,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİGTERA yalnızca, migren teşhisi açıkça konulmuş olan hastalarda kullanılmalı ve önemli olabilecek diğer nörolojik durumların bulunmadığı kesinleştirilmelidir. Zolmitriptanın hemiplejik veya baziler migren tedavisinde kullanımıyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Migren hastalarında, belirli serebrovasküler olayların gelişme riski söz konusu

olabilir. $5HT_{1B/1D}$ agonistleriyle tedavi edilen hastalarda serebral hemoraji, subaraknoid hemoraji, inme veya diğer serebrovasküler olaylar bildirilmiştir.

MİGTERA, semptomatik Wolf-Parkinson-White sendromu vakalarına veya kalpteki aksesuar uyaran iletim yolları ile ilişkili başka aritmileri olan hastalara verilmemelidir.

Çok nadir durumlarda, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, koroner vazospazm, anjina pektoris ve miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. İskemik kalp hastalığı riski olan hastalara MİGTERA da dahil bu sınıftan bileşiklerle tedaviye başlamadan önce kardiyovasküler değerlendirme yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Ancak bu değerlendirmeler kalp hastalığı olan her hastayı belirleyemeyebilir ve çok seyrek olarak herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan hastalarda da ciddi kardiyak olaylar gelişmiştir.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri gibi zolmitriptan kullanılmasından sonra da prekordiyal bölgede atipik duyular bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8, İstenmeyen etkiler). Eğer göğüs ağrısı veya iskemik kalp hastalığı ile uyumlu semptomlar gözlenirse, uygun bir tıbbi değerlendirme yapılmadan daha fazla zolmitriptan alınmamalıdır.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, hipertansiyon hikayesi olan veya olmayan hastalarda sistemik kan basıncında geçici artış bildirilmiştir, çok nadiren kan basıncındaki bu artışlar belirgin klinik olaylara neden olmuştur.

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan alan hastalarda nadiren anaflaksi/anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Akut anti- migren ilaçların aşırı kullanımı baş ağrısı sıklığının artmasına ve muhtemelen tedavinin durdurulmasına sebep olabilir.

Triptanların, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRIs) ve Serotonin/ Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleriyle (SNRIs) birlikte kullanımının Serotonin Sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir. Serotonin Sendromu hayati tehlike oluşturma potansiyeline sahiptir ve mental durum değişikliği (örn: ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabilite, (örn: taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromuskuler bozukluklar (örn: hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu), ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn: bulantı, kusma, diyare) gibi belirti ve semptomlar gösterir. MİGTERA ile birlikte SSRI veya SNRI kullanması klinik açıdan gerekli olan hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artırıldığında dikkatli bir gözlem önerilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

MİGTERA tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 5.0 mg sodyum nişasta glikolat içerir. Sodyum miktarının 23 mg (1mmol)'dan az olması nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Kaplama maddesinde bulunan, sunset sarısı FCF Al lak (E110) ve karmoizin (E122) alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta blokörler, oral dihidroergotamin, pizotifen gibi migren profilaksisi ilaçlarının birlikte kullanılmasının, zolmitriptanın etkinliğinde değişiklik yaptığını veya istenmeyen etkilere yol açtığını gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Akut semptomatik tedavi amacıyla kullanılan parasetamol, metoklopramid ve ergotamin gibi ilaçlar zolmitriptanın farmakokinetiğini veya tolerabilitesini etkilememiştir. MİGTERA tedavisini izleyen 12 saat içerisinde, diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistlerinin kullanılmaması gerekir.

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen veriler, zolmitriptan ile ergotamin arasında farmakokinetik veya klinik olarak önemli bir etkileşim olmadığını gösterse de, teorik olarak koroner vazospazm riskinin artması olasıdır. Bu nedenle ergotamin içeren preparatların kullanılmasını takiben MİGTERA kullanılması için en az 24 saat beklenmesi, bunun aksine MİGTERA kullanılmasını takiben ergotamin içeren preparatlar kullanılması için en az 6 saat beklenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Spesifik bir MAO-A (monoamin oksidaz-A) inhibitörü olan moklobemid kullanılmasını takiben, zolmitriptanın EAA (Eğri Altındaki Alan) değeri küçük bir oranda (%26), aktif metabolitinin EAA değeri ise 3 kat arttığından; bir MAO-A inhibitörü kullanan hastalarda 24 saat içerisinde kullanılacak MİGTERA dozu 5 mg'ı aşmamalıdır.

Genel bir P450 inhibitörü olan simetidin kullanılmasını takiben, zolmitriptanın eliminasyon yarı-ömrü %44, EAA değeri %48 oranında artmıştır. Ayrıca, zolmitriptanın aktif metaboliti olan 183C91'in (N-desmetil) eliminasyon yarı-ömrü ve EAA değeri 2 kat artmıştır. Simetidin kullanan hastalarda 24 saat içerisinde maksimum 5 mg MİGTERA kullanılması önerilir. Etkileşim profili bir bütün olarak göz önünde bulundurulduğunda, bir sitokrom P450 izoenzimi olan CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim göz ardı edilemez. Bu nedenle, fluvoksamin ve kinolon grubu antibiyotikler (örneğin siprofloksasin) gibi bileşiklerle de aynı şekilde doz azaltılması önerilir Fluoksetin zolmitriptanın farmakokinetik parametrelerini etkilemez.

Spesifik serotonin geri alım inhibitörleri olan fluoksetin, sertralin, paroksetin ve sitalopramın terapötik dozları, CYP1A2'yi inhibe etmez. Fakat, triptanların ve SSRIs (örn: fluoksetin, paroksetin, sertralin) ve SNRIs (örn: venlafaksin, duloksetin) ile kombine kullanımı sırasında Serotonin Sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4) .

Diğer $5HT_{1B/1D}$ agonistleri ile olduğu gibi, zolmitriptan kullanımı ile bitkisel tedavi St John's Wort bitkisel preparatının (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) arasında dinamik etkileşim potansiyeli mevcut olduğundan, istenmeyen etkilerin artışına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
MİGTERA, gebe kadınlarda yalnızca, annede elde edilecek faydaların, fetüsün karşı karşıya kalabileceği risklerden açıkça daha fazla olması durumunda kullanılmalıdır. Gebe kadınlarda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur fakat hayvan çalışmalarında hiçbir teratojenik etki ile karşılaşılmamıştır (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Laktasyon dönemi
Zolmitriptanın süt veren hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Zolmitriptanın insanlarda anne sütüne geçişi konusunda herhangi bir veri mevcut olmadığından MİGTERA'nın bebeğini emziren kadınlarda kullanılması sırasında dikkatli olmak gerekir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, fertilite üzerinde bir etki ortaya çıkmamıştır. İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

20 mg'a kadar çıkan zolmitriptan dozları, psikomotor test performansını anlamlı şekilde bozmamıştır. MİGTERA kullanımının, hastaların araç ya da makine kullanma yeteneğini bozma olasılığı yoktur. Ancak somnolansa neden olabileceğinden, hastalar motorlu araçlar da dahil makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zolmitriptan, iyi tolere edilir. Advers olaylar tipik olarak hafif/orta şiddettedir, geçicidir, ciddi değildir ve ek tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden düzelir.

Olası yan etkilerin, dozun alınmasını izleyen 4 saat içerisinde görülme eğilimi vardır ve bunlar, tekrarlanan dozlardan sonra sıklaşmaz.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anaflaktik /anaflaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Duyu anormallikleri ve bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, hiperestezi, parestezi, somnolans, sıcaklık hissi

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Palpitasyon
Yaygın olmayan: Taşikardi
Çok seyrek: Anjina pektoris, koroner vazospazm, miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar:
Yaygın olmayan: Sistemik kan basıncında geçici artış

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Karın ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma
Çok seyrek: Kanlı ishal, gastrointestinal enfarkt veya nekroz, gastrointestinal iskemik olaylar, iskemik kolit, splenik enfarkt

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Kas– iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas zayıflığı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Poliüri, idrar sıklığı
Çok seyrek: Acil idrar yapma hissi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni, boğaz boyun ekstremitelerde veya göğüste ağırlık, daralma veya baskı hissi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

50 mg'lık bir tek oral doz zolmitriptan alan gönüllülerde genellikle sedasyon görülmüştür. Zolmitriptan tabletlerin eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat olduğundan (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) aşırı doz alan hastalar, en az 15 saat boyunca veya semptomlar ve belirtiler devam ettiği sürece izlenmelidir.

Zolmitriptanın spesifik bir antidotu yoktur. Şiddetli intoksikasyon durumunda yoğun bakım önlemlerinin alınması ve bu arada açık bir hava yolu sağlanması ve devam ettirilmesi, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanması, kardiyovasküler sistemin izlenmesi ve desteklenmesi önerilir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizin zolmitriptanın serum konsantrasyonları üzerinde etkileri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin ($5HT_1$) agonistleri
ATC kodu: N02CC03

Preklinik çalışmalarda zolmitriptanın, vasküler insan rekombinant $5HT_{1B}$ ve $5HT_{1D}$ reseptör alt tiplerinin selektif agonisti olduğu gösterilmiştir. Zolmitriptan, yüksek afiniteli bir $5HT_{1B/1D}$ reseptör agonistidir ve orta dereceli $5HT_{1A}$ reseptör afinitesine sahiptir. Zolmitriptanın $5HT_2$-, $5HT_3$-, $5HT_4$, $alfa_1$-, $alfa_2$- veya $beta_1$-adrenerjik; H_1-, H_2-, histaminik; muskarinik, $dopaminerjik_1$ veya $dopaminerjik_2$ reseptörlerine belirgin bir afinitesi (radyoligand bağlanma analizleri ile ölçüldüğü gibi) veya farmakolojik aktivitesi yoktur. $5HT_{1D}$ reseptörü baskın

olarak, trigeminal sinirlerin hem periferik hem de merkezi sinapslarında presinaptik yerleşmiştir ve klinik öncesi çalışmalar zolmitriptanın her iki bölgeyi de etkileyebildiğini göstermiştir.

Bir kontrollü çalışmada 696 ergenlik dönemindeki migren hastasında, zolmitriptan tabletlerin 2.5 mg, 5 mg ve 10 mg dozlarının plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır.

Emilim:
Zolmitriptan konvensiyonel tabletlerin oral yolla alınmasını takiben, zolmitriptan hızla ve iyi bir şekilde (dozun en az %64'ü) emilir. Asıl bileşiğin ortalama mutlak biyoyararlanım oranı yaklaşık %40'tır. Yine bir $5HT_{1B/1D}$ agonisti olan ve hayvan modellerinde zolmitriptanın 2-6 katı daha güçlü olduğu gösterilen aktif bir metaboliti de vardır (183C91, N-desmetil metabolit).

Dağılım:
Sağlıklı kişilerde, tek doz olarak verildiğinde, zolmitriptan ve aktif metaboliti 183C91, 2.5 ila 50 mg doz aralığında dozla orantılı EAA ve C_{maks} gösterir. C_{maks}'ın %75'i ile absorpsiyon hızlıdır ve 1 saat içinde ulaşılır, plazma konsantrasyonları 4 ila 6 saat devam eder. Zolmitriptan absorpsiyonu gıda varlığından etkilenmez. Zolmitriptanın çoklu dozlarında bile biriktiği gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:
Zolmitriptan vücuttan daha çok, karaciğerde biyotransformasyon geçirerek oluşan metabolitlerinin böbrekler yoluyla atılması şeklinde uzaklaştırılır. Zolmitriptanın başlıca 3 metaboliti vardır: İndol asetik asit (plazmadaki ve idrardaki ana metabolit), N-oksit ve N-desmetil analogları. Bunlardan N-desmetil metabolit (183C91) aktiftir, diğerleri değildir. Plazmadaki 183C91 konsantrasyonları, asıl ilacın yaklaşık yarısı olduğundan bu metabolitin, zolmitriptanın terapötik etkisine katkıda bulunması beklenir. Tek oral dozun %60'dan fazlası idrarla (esas olarak indol asetik asit metaboliti olarak) atılır ve %30'u değişmemiş ana bileşen olarak feçesle atılır.

Karaciğer hastalığının zolmitriptanın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada, sağlıklı gönüllülerle orta veya ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastalar karşılaştırıldığında orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastaların EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %94 ve %50 ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastaların ise %226 ve %47 arttığı gösterilmiştir. 183C91 metaboliti için, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda EAA ve C_{maks} sırasıyla %33 ve %44 azalmış, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %82 ve %90 azalmıştır.

Eliminasyon:
Zolmitriptanın plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde 4.7 saat, orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda 7.3 saat ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda ise 12 saattir. 183C91 metaboliti için ilgili $t_{1/2}$ değerleri sırasıyla 5.7 saat, 7.5 saat ve 7.8 saattir.

İntravenöz kullanımdan sonraki ortalama total plazma klerensi 10 ml/dak/kg kadardır ve bunun üçte biri renal klerenstir. Renal klerensin glomerüler filtrasyon hızından fazla olması renal tübüler sekresyonu akla getirmektedir. İntravenöz dozdan sonraki dağılım hacmi, 2.4 litre/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık %25). Zolmitriptanın ortalama eliminasyon yarı-ömrü 2.5-3 saat kadardır. Metabolitlerinin yarı ömrünün de benzer olması, eliminasyonlarının oluşum hızı ile sınırlı olduğunu akla getirmektedir.

Zolmitriptanın ve metabolitlerinin renal klerensi, orta-ileri derecede böbrek bozukluğu vakalarında sağlıklı gönüllülere göre 7 ila 8 kat azalmıştır, ana bileşenin ve aktif metabolitin EAA değeri hafif artarken (sırasıyla %16 ve %35), yarı ömrü 1 saat artış ile 3 ila 3.5 saattir. Bu parametreler sağlıklı gönüllülerde gözlenen aralık dahilindedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar
Zolmitriptanın ileri yaşta, sağlıklı insanlardaki farmakokinetiği, sağlıklı genç gönüllülerdekine benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma azalmıştır. Bu sebeple orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 24 saatte önerilen maksimum doz 5 mg'dır.

Etkileşimler
Sağlıklı küçük bir gönüllü grubunda, zolmitriptan ergotaminle birlikte kullanıldığında farmakolojik etkileşim görülmemiştir. Zolmitriptanın ergotamin/kafein ile birlikte verilmesi, iyi tolere edilmiş ve yan etkilerde ya da kan basıncı değişikliklerinde, zolmitriptanın tek başına kullanılmasına kıyasla herhangi bir artışla sonuçlanmamıştır.

Rifampisin uygulanmasını takiben, zolmitriptan veya aktif metabolitlerinde klinik olarak ilişkili bir fark gözlenmemiştir.

Bir MAO-B inhibitörü olan selegilin, serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) olan fluoksetin, zolmitriptan farmakokinetik parametreleri üzerinde etkili olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Zolmitriptan kullanılarak oral teratojen etki çalışması yapılmıştır. Zolmitriptanın maksimum tolere edilebilen dozları 1200 mg/kg/gün (EAA 605 µg/ml saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 3700 katı) ve 30 mg/kg/gün (EAA 4.9 µg/ml. saat = insanda önerilen maksimum günlük dozdan 15 mg'a ait EAA'nın yaklaşık 30 katı) sıçan ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik etki görülmemiştir.

Beş genotoksisite çalışması yapılmış ve bunların sonucunda zolmitriptanın, insanlarda herhangi bir genetik risk taşımadığına karar verilmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde uygulanabilen en yüksek dozlarla yapılan karsinojen etki çalışmaları, tümorojen etki izlenimi vermemiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda, toksisite tarafından sınırlanan dozlar kullanılarak yapılan üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum nişasta glikolat (Explotab)
Magnezyum stearat
Film kaplama materyali Opadry pink 20A24556 (titanyum dioksit (E171),karmoizin (E122),sarı demir oksit (E172),sunset sarısı FCF lak (E110) ve indigo karmin lak (E132))

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister

Kutuda 2, 3 ya da 6 film tabletlik blisterler halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No: 10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2009
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

--