

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zomig 5 mg solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zomig 5 mg pulverización nasal contiene 50 mg/ml de zolmitriptán correspondientes a 5 mg de zolmitriptán por dosis.

La solución está tamponada a un pH de 5.0.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

Líquido transparente, de incoloro a amarillo. En viales de vidrio en forma de un dispositivo para pulverización nasal de dosis única individual.

El dispositivo está destinado solamente para un único uso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zomig Nasal está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años para el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura y en adultos para el tratamiento agudo de la cefalea en racimos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la migraña

Adultos

La dosis recomendada de Zomig Nasal para tratar una crisis de migraña es 5 mg. Se aconseja que el tratamiento con Zomig Nasal comience lo antes posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también es efectivo si se administra en una etapa posterior.

Adolescentes (entre 12 y 17 años)

La dosis recomendada de Zomig Nasal para tratar una crisis de migraña es 5 mg. Se aconseja que el tratamiento con Zomig Nasal comience lo antes posible tras el 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 esta segunda dosis, no se deberá administrar 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. La dosis diaria total no debe superar los 10 mg, por lo tanto, no se debe administrar más de 2 dosis de 5 mg de zolmitriptán en un periodo de 24 horas.

En pacientes adultos, Zomig Nasal proporciona una alternativa a Zomig comprimidos y puede ser especialmente beneficioso en pacientes que sufren náuseas y vómitos durante la crisis de migraña. Sin

embargo, se debe tener en cuenta que dosis idénticas de Zomig comprimidos y de Zomig Nasal podrían no proporcionar idéntica eficacia (ver sección 5.1).

Tratamiento de la cefalea en racimos

La dosis recomendada de Zomig Nasal para tratar una crisis de cefalea en racimos es 5 o 10 mg. Para aquellos pacientes que no obtienen un efecto satisfactorio con 5 mg, puede ser eficaz una dosis de 10 mg en crisis posteriores. Se aconseja que el tratamiento con Zomig Nasal comience lo antes posible tras el inicio de la cefalea en racimos.

La dosis diaria total no debe superar los 10 mg, por lo tanto, no se debe administrar más de 2 dosis de 5 mg de zolmitriptán en un periodo de 24 horas.

Zomig Nasal no está indicado en la profilaxis de la migraña o de la cefalea en racimos.

Población pediátrica

Uso en niños (menores de 12 años)

No se ha establecido la eficacia de Zomig Nasal en niños de 6 a < 12 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

No se dispone de datos en niños menores de 6 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zomig Nasal en niños < 12 años.

Uso en pacientes mayores de 65 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zomig Nasal en pacientes mayores de 65 años, por lo tanto, no se recomienda el uso de Zomig Nasal en pacientes 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 dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 15 ml/minuto (ver sección 4.3 y sección 5.2).

Recomendaciones posológicas para interacciones (ver sección 4.5)

En pacientes que están tomando inhibidores MAO-A, se recomienda una dosis máxima de 5 mg en un periodo de 24 horas.

Se recomienda una dosis máxima de 5 mg de Zomig Nasal en un periodo de 24 horas en pacientes que están tomando cimetidina.

En pacientes que están tomando inhibidores específicos de CYP 1A2, tales como fluvoxamina y quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino), se recomienda una dosis máxima de 5 mg de Zomig Nasal en un periodo de 24 horas.

Forma de administración

Tratamiento de la migraña

Zomig Nasal se administra en una sola dosis en una fosa nasal.

Tratamiento de la cefalea en racimos

Los pacientes con cefalea en racimos pueden sufrir una obstrucción de la fosa nasal del mismo lado que su dolor. En tales casos, se recomienda que Zomig Nasal se administre en la fosa nasal del lado contrario al dolor.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipertensión moderada y grave e hipertensión leve no controlada.

Esta clase de compuestos (agonistas del receptor $5HT_{1B/1D}$) se ha asociado a vasoespasmo coronario, en consecuencia, los pacientes con cardiopatía isquémica fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por tanto, no debería administrarse zolmitriptán a pacientes que hayan presentado infarto de miocardio o presenten cardiopatía isquémica, vasoespasmo coronario (angina de Prinzmetal), enfermedad vascular periférica o pacientes con síntomas o signos consistentes con cardiopatía isquémica.

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

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Zolmitriptán debe utilizarse solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña o de cefalea en racimos. Como con otros tratamientos para la cefalea aguda, antes de tratar a pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos o que padecen cefalea en racimos y en pacientes que presentan síntomas atípicos, se deberá tomar la precaución de excluir otras enfermedades neurológicas potencialmente graves. Zolmitriptán no está indicado en el tratamiento de la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica. En pacientes tratados con agonistas $5HT_{1B/1D}$ se han notificado accidentes cerebrovasculares y otros acontecimientos cerebrovasculares. Se debe tener en cuenta que los pacientes pueden presentar riesgo de ciertos acontecimientos cerebrovasculares.

Zolmitriptán no debe administrarse a pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomático, ni en arritmias asociadas a otras vías accesorias de la conducción cardiaca.

Como con otros agonistas $5HT_{1B/1D}$, en muy raras ocasiones se han notificado vasoespasmo coronario, angina de pecho e infarto de miocardio. En pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica (por ejemplo tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, factores hereditarios) se debe llevar a cabo una evaluación cardiovascular previa antes del inicio del tratamiento con zolmitriptán (ver sección 4.3). Se tendrá consideración especial en el caso de mujeres postmenopáusicas y en varones con edad superior a 40 años con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones podrían no identificar a todos los pacientes con enfermedad cardiaca y, en muy raros casos, se han producido acontecimientos cardiacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente.

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

Como con otros agonistas 5HT_{1B/1D}, se han notificado aumentos transitorios en la presión arterial sistémica en pacientes con y sin antecedentes de hipertensión. Muy raramente, estos aumentos en la presión arterial se han asociado con acontecimientos clínicos significativos. No se deberá superar la recomendación de dosis 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 Zomig 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 hacer que éstas empeoren. Si se experimenta o sospecha esta situación, debe obtenerse consejo médico y debe interrumpirse el tratamiento. Se debe sospechar un diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o debido a) el uso habitual de medicaciones para la cefalea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Los datos obtenidos de los sujetos sanos sugieren que no existen interacciones clínicamente significativas entre zolmitriptán y ergotamina. Sin embargo, el aumento del riesgo de vasoespasmio coronario es una posibilidad teórica y la administración concomitante está contraindicada. Se aconseja esperar al menos 24 horas tras el empleo de preparaciones que contengan ergotamina antes de administrar zolmitriptán y, por el contrario, esperar al menos seis horas tras el uso de zolmitriptán antes de administrar un producto que contenga ergotamina (ver sección 4.3).

Interacciones farmacocinéticas (efectos de zolmitriptán sobre la farmacocinética de otros medicamentos)

Después de la administración de moclobemida, un inhibidor específico de la MAO-A, se produjo un pequeño aumento (26%) en el AUC de zolmitriptán, e igualmente, un incremento de 3 veces en el mismo parámetro del metabolito activo. Por tanto, se recomienda que, durante 24 horas, la dosis máxima de zolmitriptán sea de 5 mg en pacientes tratados con un inhibidor MAO-A. No deberán emplearse conjuntamente estos medicamentos en caso de administrar dosis de moclobemida superiores a 150 mg dos veces al día.

Tras la administración de cimetidina, un inhibidor general de P450, la vida media de zolmitriptán aumentó en un 44% y el AUC aumentó en un 48%. Además, se duplicaron los valores de la vida media y del AUC del metabolito activo, N-desmetilado (N-desmetilzolmitriptán). En pacientes tratados con cimetidina, se recomienda una dosis máxima de zolmitriptán de 5 mg en el plazo de 24 horas.

El tratamiento con inhibidores potentes de CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zolmitriptán y reducir las concentraciones del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. Se recomienda una reducción de dosis con compuestos de este tipo, tales como fluvoxamina y quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino).

No se originó ninguna interacción farmacocinética de selegilina (un inhibidor MAO-B) ni de fluoxetina (un ISRS) con zolmitriptán. Sin embargo, se han producido notificaciones que describen pacientes con síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad del sistema nervioso autónomo y alteraciones neuromusculares) tras el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (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*).

Como con otros agonistas del receptor 5HT_{1B/1D}, zolmitriptán podría retrasar la absorción de otros medicamentos.

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

Interacciones farmacocinéticas (efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de zolmitriptán)

No se han observado diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de zolmitriptán o de su metabolito activo en los estudios de interacción realizados con cafeína, ergotamina, dihidroergotamina, paracetamol, metoclopramida, pizotifeno, fluoxetina, rifampicina y propranolol.

La administración previa del vasoconstrictor simpaticomimético xilometazolina no altera la absorción y farmacocinética de zolmitriptán.

Los estudios de interacción se han llevado a cabo solamente en adultos. Sin embargo, no hay indicios de un perfil de interacción diferente en adolescentes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para el empleo durante el embarazo. La evaluación de los estudios experimentales en animales no indica efectos teratogénicos directos. Sin embargo, algunos hallazgos en estudios de embriotoxicidad sugirieron alteración en la viabilidad del embrión. Sólo se deberá 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 mostrado que zolmitriptán pasa a la leche de animales lactantes. No existen datos sobre el paso de zolmitriptán a la leche materna en humanos. Por tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre zolmitriptán a mujeres en periodo de lactancia. Se deberá 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

Zomig influye de forma insignificante o nula en la capacidad de 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 individuos sanos. Se recomienda precaución en pacientes que conduzcan o utilicen maquinaria, ya que durante una crisis de migraña se puede producir somnolencia y otros síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Las posibles reacciones adversas son habitualmente transitorias, tienden a presentarse en el plazo de cuatro horas tras la administración, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

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

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

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Alteraciones del gusto
	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 respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hemorragia nasal; Malestar en las fosas nasales; Rinitis no infecciosa

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacciones adversas</u>
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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia; Pesadez, tensión, dolor o presión en la garganta, cuello, extremidades o tórax.

La incidencia de los acontecimientos adversos locales se relacionó con la dosis.

Ciertos síntomas pueden formar parte de la crisis de migraña “per se”.

La frecuencia, tipo y gravedad de los acontecimientos adversos son similares en adultos y en adolescentes.

Población pediátrica

Los datos de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado, en el que participaron 168 sujetos pediátricos (de 6 a 11 años) con migraña, así como los datos posteriores a la comercialización, avalan el perfil de acontecimientos adversos. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares a los de los adultos. Sin embargo, no se pueden hacer afirmaciones respecto a las frecuencias. No se han identificado nuevos problemas de seguridad a partir del ensayo pediátrico finalizado para el grupo de edad investigado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

La vida media de eliminación de zolmitriptán es de 2,5 a 3 horas (ver sección 5.2); en consecuencia, la monitorización de los pacientes después de la sobredosis con zolmitriptán deberá continuar durante al menos 15 horas o mientras los síntomas o signos persistan.

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

Se desconoce el efecto que la hemodiálisis o diálisis peritoneal tienen sobre las concentraciones séricas de zolmitriptán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de la serotonina (5HT₁). Código ATC: N02CC03.

Mecanismo de acción

Zolmitriptán ha demostrado ser un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B/1D} mediadores de la contracción vascular. Zolmitriptán presenta una alta afinidad para los receptores humanos recombinantes 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, y una moderada para los receptores 5-HT_{1A}. Zolmitriptán no presenta afinidad significativa ni actividad farmacológica en otros subtipos de receptor 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄), ni en los receptores adrenérgicos, histamínicos, muscarínicos o dopaminérgicos.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

En estudios clínicos se puso de manifiesto que la proporción de pacientes con efectos adversos aumenta al aumentar la dosis (ver sección 4.8).

Tratamiento agudo de la migraña

En un ensayo clínico con Zomig Nasal que incluía a más de 1.300 pacientes migrañosos a los que se trató hasta tres crisis de migraña, la dosis de 2,5 mg, 2 horas después de la administración, produjo una reducción de la cefalea de severa/moderada a leve/nula en el 59% de las crisis, mientras que el dolor desapareció en el 26% de las crisis. Los resultados correspondientes para la dosis de 5 mg fueron del 70% y 36%, respectivamente, y para placebo, del 31% y 8%, respectivamente. Tras la administración de ambas dosis, se observó un efecto inicial sobre la cefalea estadísticamente significativo después de 15 minutos (en el 8% y en el 11% de las crisis con Zomig Nasal 2,5 mg y 5 mg, respectivamente, en comparación con el 5% de las crisis con placebo). Debido a diferentes perfiles farmacocinéticos de las presentaciones orales y nasales, los pacientes tratados con solución para pulverización nasal de 2,5 mg no lograron eficacia suficiente en los puntos de tiempo posteriores, cuando se comparó con los comprimidos de 2,5 mg.

Zomig, cuando se administra en comprimidos convencionales, es consistentemente eficaz en la migraña con o sin aura y en la migraña asociada a la menstruación. No se ha demostrado que Zomig, administrado en forma de comprimidos convencionales durante el aura, prevenga la cefalea migrañosa y, por lo tanto, Zomig Nasal debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.

Pacientes adolescentes con migraña

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, cruzado de 2 vías para evaluar la eficacia de zolmitriptán 5 mg pulverización nasal en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa. El estudio incluyó una prueba de respuesta a placebo, simple ciego, en cada una de las dos crisis e incluyó 171 sujetos adolescentes evaluables de 12 a 17 años de edad. Los resultados para las variables principales de evaluación de respuesta a la cefalea en una hora (definida como una mejoría en la intensidad de la cefalea migrañosa de severa o moderada a leve o nula) y respuesta mantenida a la cefalea a las dos horas fueron del 58,1% frente al 43,3% ($p = 0,013$) y del 51,4% frente al 33,1% ($p = 0,003$) para zolmitriptán frente a placebo, respectivamente. Además, el 27,7% y el 39,2% de los pacientes tratados con zolmitriptán estuvieron sin dolor en una y dos horas, respectivamente, frente al 10,2% y 18,9% de los pacientes del grupo de placebo ($p < 0,001$).

Pacientes pediátricos con migraña

Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cruzado en 2 direcciones, con una extensión abierta, para evaluar la eficacia de zolmitriptán 5 mg, 2,5 mg o 1 mg spray nasal en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa. El estudio incluyó una prueba simple ciego con placebo para un ataque y 168 sujetos evaluables de 6 a 11 años de edad. No se alcanzó el criterio de valoración primario y no se estableció la eficacia clínica en este grupo de pacientes.

Tratamiento agudo de la cefalea en racimos

Dos ensayos clínicos controlados con un diseño comparable tuvieron un total combinado de 121 pacientes, tratando en cada uno hasta 3 crisis de cefalea en racimos. En un análisis conjunto de estos dos ensayos, Zomig Nasal 5 mg, 30 minutos después de la administración, produjo una reducción estadísticamente significativa de la cefalea de muy severa/severa/moderada a leve/nula en el 48,3% de los pacientes frente al 29,5% con placebo. La desaparición del dolor se consiguió en el 34,8% de los pacientes frente al 19,3% con placebo. Los resultados correspondientes con la dosis de 10 mg fueron del 63,1% y 44,0% para la respuesta a la cefalea y desaparición del dolor, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intranasal, una proporción de la dosis parece ser directamente absorbida en la nasofaringe. El perfil farmacocinético individual de zolmitriptán tras la administración mediante pulverización nasal muestra habitualmente dos picos 0,5 a 5 horas después de la administración. La mediana de t_{max} es aproximadamente de 2 horas. Quince minutos después de la administración de la pulverización nasal de zolmitriptán a voluntarios sanos se alcanza, por término medio, el 40% de C_{max} . Para el metabolito activo, N-desmetilzolmitriptán, la mediana de t_{max} es ligeramente posterior (aproximadamente 5 horas tras 5 mg). Las concentraciones plasmáticas de zolmitriptán y del metabolito N-desmetilzolmitriptán se mantienen durante un periodo de hasta 6 horas, siendo el promedio de la concentración a las 6 horas de aproximadamente el 40% de la C_{max} para zolmitriptán y del 60% de la C_{max} para N-desmetilzolmitriptán. La comparación del AUC tras la administración intranasal de 2,5 mg (22,4 ng.hr/ml) en relación con el valor correspondiente tras la administración oral de 2,5 mg (22,0 ng.hr/ml) mostró que la biodisponibilidad de zolmitriptán intranasal con respecto a la administración oral es del 102%.

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

La absorción de zolmitriptán no está afectada por la presencia de alimentos. No hay evidencia de acumulación con dosis múltiples de zolmitriptán cuando se administra por vía oral.

Las concentraciones plasmáticas de zolmitriptán y de sus metabolitos son menores en las primeras 4 horas tras la administración oral del medicamento 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 observada durante una crisis de migraña.

Las concentraciones de plasma y la farmacocinética de zolmitriptán y los tres metabolitos principales para el spray nasal y los comprimidos convencionales son similares.

Distribución

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

Biotransformación

Existen tres metabolitos principales: el ácido indol acético (el metabolito principal en plasma y orina) y los análogos N-óxido y N-desmetil. El metabolito N-desmetilado es farmacológicamente activo, mientras que los otros no lo son. Zolmitriptán se metaboliza por CYP1A2, formando N-desmetilzolmitriptán que es también un agonista 5HT_{1B/1D} de 2 a 6 veces más potente que zolmitriptán en modelos animales. Posteriormente el metabolito activo vuelve a metabolizarse mediante la MAO-A. Las concentraciones plasmáticas del metabolito N-desmetilado son aproximadamente la mitad de las del fármaco original y, por tanto, sería de esperar que contribuyeran a la acción terapéutica.

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 como metabolito ácido indol acético, y aproximadamente el 30% en las heces, fundamentalmente como compuesto original inalterado.

Después de la administración intravenosa, la media del aclaramiento plasmático total es aproximadamente 10 ml/min/kg, de la cual una cuarta parte es aclaramiento renal, el cual es mayor que la tasa de filtración glomerular, lo que sugiere secreción tubular renal.

La eliminación de zolmitriptán y del metabolito activo N-desmetilzolmitriptán después de la liberación oral e intranasal parece similar; la media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de zolmitriptán es de aproximadamente 3 horas. Las semividas de sus metabolitos son similares, sugiriendo que su eliminación está limitada por la tasa de formación.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal de zolmitriptán y de todos sus metabolitos se reduce (de 7 a 8 veces en comparación con voluntarios sanos) en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, aunque el AUC del compuesto original y del metabolito activo fue sólo ligeramente más alto (16 y 35%, respectivamente), con un incremento en la semivida de 1 hora hasta un valor de entre 3 a 3,5 horas. Estos parámetros están dentro de los rangos observados en 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 sujetos de edad avanzada sanos fue similar a la de voluntarios sanos jóvenes.

Población pediátrica

Los resultados de farmacocinética fueron similares en adolescentes y en adultos. La exposición de zolmitriptán es similar o ligeramente reducida en adolescentes en comparación con los adultos. Por consecuencia, la exposición del metabolito activo está algo aumentada. Probablemente las diferencias carecen de significación clínica.

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 hallazgos procedentes de estudios de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo* muestran que no son de esperar efectos genotóxicos de zolmitriptán bajo las condiciones de uso clínico.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico, anhidro
Fosfato de disodio (dihidrato o dodecahidrato)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo I de la Farmacopea Europea con tapones de goma de clorobutilo y un dispositivo para pulverización.

Pulverización nasal de 5 mg/dosis: dispositivo para pulverización de dosis unitaria que contiene 0,1 ml de solución.

Envase que contiene 1, 2, 6 ó 18 unidades de pulverizadores nasales de un solo uso. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

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

Grünenthal Pharma, S.A.
Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65163

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

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2003
Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.