

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zomig Flas 2,5 mg comprimidos bucodispersables  
Zomig Flas 5 mg comprimidos bucodispersables

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de 2,5 mg contiene 5 mg de aspartamo.  
Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 10 mg de aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable de 2,5 mg contiene 0,0000032 mg de alcohol bencílico.  
Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 0,0000064 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

El comprimido de 2,5 mg es un comprimido bucodispersable de color blanco, con caras planas, redondo, con bordes biselados, grabado con “Z” en una de las caras.

El comprimido de 5 mg es un comprimido bucodispersable de color blanco, con caras planas, redondo, con bordes biselados, grabado con “Z 5” en una de las caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada de Zomig Flas para tratar una crisis de migraña es 2,5 mg. Se aconseja que el tratamiento con Zomig Flas 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 tomar hasta 2 horas después de la dosis inicial. Si un paciente no responde a la primera dosis, es improbable que una segunda dosis le proporcione beneficio durante la misma crisis.

Si un paciente no obtiene una mejoría satisfactoria con dosis de 2,5 mg, se podrían considerar dosis de 5 mg de Zomig Flas para crisis posteriores.

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

Zomig Flas no está indicado en la profilaxis de la migraña.

### Población pediátrica

#### *Uso en niños (menores de 12 años)*

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

#### *Adolescentes (entre 12 y 17 años)*

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

### Poblaciones especiales

#### *Uso en pacientes mayores de 65 años*

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

### Interacciones que requieren ajuste de dosis (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 zolmitriptán 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 zolmitriptán en un periodo de 24 horas.

### Forma de administración

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

El comprimido no necesita ser tomado con líquido, ya que se disuelve en la lengua y se traga con la saliva. Esta formulación puede ser utilizada en situaciones en las que no se dispone de líquidos o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingesta de comprimidos con líquidos. Sin embargo, Zomig Flas puede presentar un retraso en la absorción de zolmitriptán que pudiera demorar el comienzo de la acción.

### 4.3. Contraindicaciones

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

Hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada.

Esta clase de compuestos (agonistas del receptor  $5HT_{1B/1D}$ ) se ha asociado a vasoespasmo coronario, en consecuencia, los pacientes con cardiopatía isquémica fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por tanto, zolmitriptán no deberá ser administrado 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, derivados de ergotamina (incluyendo metisergida), sumatriptán, naratriptán y otros agonistas del receptor  $5HT_{1B/1D}$  (ver sección 4.5).

Zolmitriptán no se administrará 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 deberá ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. Como con otras terapias para la migraña aguda, antes de tratar las cefaleas en pacientes no diagnosticados previamente como migrañosos y en migrañosos con síntomas atípicos, se deberá tomar la precaución de excluir otras condiciones 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 migrañosos pueden presentar riesgo de ciertos acontecimientos cerebrovasculares.

Zolmitriptán no deberá ser administrado 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. Zolmitriptán no deberá ser administrado a pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica (por ejemplo tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, factores hereditarios) sin evaluación cardiovascular previa (ver sección 4.3). Se aplicará consideración especial a mujeres postmenopáusicas y 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 han notificado pesadez, presión o tensión sobre el precordio (ver sección 4.8). Si apareciese dolor torácico o síntomas consistentes con cardiopatía isquémica, no se deberán tomar 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 deberá excederse 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.

#### Advertencias sobre excipientes

Zomig Flas 2,5 mg contiene 5 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 2,5 mg.

Zomig Flas 5 mg contiene 10 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable de 5 mg.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), por tanto, se debe informar a los pacientes con fenilcetonuria que Zomig Flas contiene fenilalanina (un componente del aspartamo). Cada comprimido de 2,5 mg contiene 2,81 mg de fenilalanina y cada comprimido de 5 mg contiene 5,62 mg de fenilalanina.

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

Zomig Flas 2,5 mg contiene 0,0000032 mg de alcohol bencílico en cada comprimido bucodispersable.

Zomig Flas 5 mg contiene 0,0000064 mg de alcohol bencílico en cada comprimido bucodispersable.

Los volúmenes elevados se deben utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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.

Los datos obtenidos de los sujetos sanos sugieren que no existen interacciones farmacocinéticas ni clínicamente significativas entre zolmitriptán y ergotamina. Sin embargo, el aumento del riesgo de vasoespasmo 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 tomar un producto que contenga ergotamina (ver sección 4.3).

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. En base al perfil global de interacción, no se puede excluir una interacción con inhibidores específicos de CYP 1A2. En consecuencia, se recomienda la misma reducción posológica con compuestos de este grupo, 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 puede 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  $5HT_{1B/1D}$ .

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para el empleo durante el embarazo en humanos. 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 de que zolmitriptán pase 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 Flac influye de forma insignificante o nula a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

#### 4.8. Reacciones adversas

Las posibles reacciones adversas son habitualmente transitorias, tienden a presentarse en el plazo de cuatro horas tras la administración, no son más frecuentes tras 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.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la administración de zolmitriptán:

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Anomalías o alteraciones de la sensibilidad; Mareo; Cefalea; Hiperestesia; Parestesia; Somnolencia; Sensación de calor
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Muy raras	Infarto de miocardio; Angina de pecho; Vasoespasma coronario
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Ligeros aumentos en la presión arterial; Aumentos transitorios en la presión arterial sistémica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal; Náuseas; Vómitos; Sequedad de boca; Disfagia
	Muy raras	Isquemia o infarto (por ejemplo, isquemia intestinal, infarto intestinal, infarto esplénico) que pueden presentarse en forma de diarrea sanguinolenta o dolor abdominal

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
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.

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

#### 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 frecuentemente experimentaron sedación.

La vida media de eliminación de los comprimidos 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 que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y el apoyo del sistema cardiovascular.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de la serotonina (5HT<sub>1</sub>). Código ATC: N02CC03.

#### Mecanismo de acción

Zolmitriptán ha demostrado ser un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> mediadores de la contracción vascular. Zolmitriptán presenta una alta afinidad para los receptores humanos recombinantes 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, y una moderada para los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Zolmitriptán no presenta afinidad significativa ni actividad farmacológica en otros subtipos de receptor 5-HT (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>), 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 con comprimidos convencionales de Zomig, el inicio de la eficacia se observa a partir de 1 hora, detectándose un aumento de la eficacia entre las 2 y 4 horas sobre la cefalea y otros síntomas de la migraña, tales como náuseas, fotofobia y fonofobia.

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

### Población pediátrica

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

En sujetos sanos, cuando se administra como una dosis única, zolmitriptán y su metabolito activo, el metabolito N-desmetil, muestran un AUC y  $C_{max}$  proporcionales a la dosis sobre el rango posológico de 2,5 a 50 mg. La absorción de zolmitriptán es rápida. En voluntarios sanos, el 75% de la  $C_{max}$  se alcanza en el plazo de 1 hora y posteriormente, la concentración de zolmitriptán en plasma se mantiene a aproximadamente este nivel hasta 4-5 horas después de la administración.

La absorción de zolmitriptán no está afectada por la presencia de alimentos. No existió evidencia de acumulación después de dosis múltiples de zolmitriptán.

La concentración plasmática de zolmitriptán y de sus metabolitos es menor en las primeras 4 horas tras la administración del 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.

Zomig Flas ha demostrado ser bioequivalente al comprimido convencional en cuanto a AUC y  $C_{max}$  tanto para zolmitriptán como para su metabolito activo N-desmetilzolmitriptán. Los datos de farmacología clínica muestran que el  $t_{max}$  para zolmitriptán puede estar retrasado en el comprimido bucodispersable (rango de 0,6 a 5 horas, mediana 3 horas) en comparación al del comprimido convencional (rango de 0,5 a 3 horas, mediana 1,5 horas). El  $t_{max}$  para el metabolito activo fue similar en ambas formulaciones (mediana 3 horas).

### Distribución

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

### Biotransformación

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

Existen tres metabolitos principales: el ácido indol-acético (el metabolito principal en plasma y orina) y los análogos N-óxido y N-desmetil. El metabolito N-desmetilado es activo, mientras que los otros no lo son. El metabolito N-desmetilado es también un agonista del receptor 5HT<sub>1B/1D</sub>, de 2 a 6 veces más potente que zolmitriptán en modelos animales. Las concentraciones plasmáticas del metabolito N-desmetilado son aproximadamente la mitad de las del fármaco original y, por tanto, sería de esperar que contribuyeran a la acción terapéutica de Zomig.

### 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 media de la semivida de eliminación de zolmitriptán es de 2,5 a 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 pacientes con insuficiencia renal moderada a grave en comparación con voluntarios sanos, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

### **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 indicando 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 empleo clínico.

Como con otros agonistas del receptor 5HT<sub>1B/1D</sub>, zolmitriptán se une a melanina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Aspartamo (E951)  
Acido cítrico anhidro  
Sílice coloidal anhidra  
Crospovidona  
Estearato de magnesio  
Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina  
Sabor naranja (contiene alcohol bencílico)  
Hidrógeno carbonato de sodio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Comprimido bucodispersable de 2,5 mg: 3 años.  
Comprimido bucodispersable de 5 mg: 2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25° C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Comprimidos de 2,5 mg o de 5 mg que se envasan en blíster de aluminio laminado despegable.  
Envase que contiene 2, 6 ó 12 (2 x 6) comprimidos con o sin estuche de bolsillo.  
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**

Comprimidos bucodispersables de 2,5 mg: 62.928  
Comprimidos bucodispersables de 5 mg: 65.795

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

Comprimidos bucodispersables de 2,5 mg:

Fecha de la primera autorización: 17/febrero/2000  
Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2006

Comprimidos bucodispersables de 5 mg:  
Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2003  
Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2024

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