SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Trecar®, 2,5 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: zolmitriptan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trecar, 2,5 mg, oralne disperzibilne tablete:
Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 2,5 mg zolmitriptana.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

Trecar, 2,5 mg, oralne disperzibilne tablete
Okrugle, ravne tablete bele boje, sa kosim ivicama, dijametra oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Trecar, oralne disperzibilne tablete su indikovane kod odraslih osoba za akutnu terapiju migrenoznih glavobolja sa aurom ili bez nje.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Trecar, oralnih disperzibilnih tableta za terapiju migrenoznog napada je 2,5 mg. Lek Trecar, oralne disperzibilne tablete uzeti što je pre moguće nakon početka migrenozne glavobolje, ali su efikasne i kada se uzmu kasnije.

Ako se ponovo jave simptomi migrene unutar 24 sata nakon inicijalnog odgovora, može se primeniti druga doza. Ako je potrebno primeniti drugu dozu, ona se ne sme primeniti u roku od 2 sata nakon uzimanja prve doze.
Ako pacijent ne odgovori na primenu prve doze, malo je verovatno da će primena druge doze biti od koristi tokom istog napada migrene.

Kod pacijenata kod kojih doza od 2,5 mg zolmitriptana ne suzbije bol na zadovoljavajući način, kod sledećih napada treba razmotriti primenu doze uzimanjem dve oralne disperzibilne tablete leka Trecar od 2,5 mg.

Ukupna dnevna doza ne sme biti veća od 10 mg. U toku 24 sata ne treba koristiti više od dve doze leka Trecar.

Lek Trecar nije indikovan za profilaksu migrene.

Deca i adolescenti
Deca (mlađa od 12 godina)
Bezbednost i efikasnost tableta zolmitriptana nije ispitana kod dece u ovom uzrastu (uzrast od rođenja do mlađih od 12 godina). Iz tog razloga, ne preporučuje se primena leka Trecar, oralnih disperzibilnih tableta kod dece.

Adolescenti (od 12 do 17 godina)
Efikasnost zolmitriptan oralnih disperzibilnih tableta kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina do sada nije dokazana. Podaci koji trenutno postoje opisani su u odeljku 5.1; međutim, ne može se dati preporuka za doziranje. Iz tog razloga, ne preporučuje se primena leka Trecar, oralnih disperzibilnih tableta kod adolescenata.

Posebne grupe pacijenata
Pacijenti stariji od 65 godina
Bezbednost i efikasnost zolmitriptana kod pacijenata starijih od 65 godina nije ispitana. Iz tog razloga, se ne preporučuje primena Trecar, oralnih disperzibilnih tableta kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Metabolizam zolmitriptana je usporen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa srednjim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se maksimalna doza od 5 mg tokom 24 sata. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 15 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.3 i odeljak 5.2).

*Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze (*videti odeljak 4.5*)*

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tokom 24 sata preporučuje se kod pacijenata koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze tipa A (MAO-A inhibitore).

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tokom 24 sata preporučuje se kod pacijenata koji uzimaju cimetidin.

Maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana tokom 24 sata preporučuje se kod pacijenata koji uzimaju specifične inhibitore CYP1A2 kao što su fluvoksamin i hinoloni (npr. ciprofloksacin).

Način primene

Oralna disperzibilna tableta leka Trecar se stavlja na jezik gde se dezintegriše i guta zajedno sa pljuvačkom. Nije potrebno uzimati tečnost uz lek Trecar.

Resorpcija zolmitriptana iz oralne disperzibilne tablete može biti odložena, što može produžiti vreme do početka dejstva.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Umerena ili teška hipertenzija i nedovoljno kontrolisana blaga hipertenzija.

Ova grupa lekova (agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora) je bila povezana sa vazospazmom koronarnih arterija. Kao rezultat toga, pacijenti sa ishemijskom bolešću srca su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga, zolmitriptan se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda ili imaju ishemijsku bolest srca, spazam koronarnih arterija (Prinzmentalova angina) ili perifernu vaskularnu bolest ili kod pacijenata koji imaju simptome koji odgovaraju ishemijskoj bolesti srca.

Kontraindikovana je istovremena primena zolmitriptana i ergotamina, derivata ergotamina (uključujući metisergid), sumatriptana, naratriptana i drugih agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptora (videti odeljak 4.5*)*.

Zolmitriptan se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su imali moždani udar ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) u anamnezi.

Zolmitriptan je kontraindikovan kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Zolmitriptan treba primenjivati samo kad je postavljena sigurna dijagnoza migrene. Kao i kod drugih lekova koji se primenjuju u terapiji akutnog napada migrene, pre lečenja glavobolje kod pacijenata kod kojih još nije postavljena dijagnoza migrene ili kod pacijenata sa dijagnostikovanom migrenom koji imaju atipične simptome, neophodno je da se prethodno isključe sva druga potencijalno ozbiljna neurološka oboljenja sa sličnom simptomatologijom.

Zolmitriptan nije indikovan za terapiju hemiplegičke, bazilarne ili oftalmoplegičke migrene. Kod pacijenata koji su lečeni sa agonistima 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, prijavljeni su moždani udar i drugi cerebrovaskularni događaji. Međutim, treba napomenuti, da su pacijenti sa migrenom u svakom slučaju izloženi riziku od pojave određenih cerebrovaskularnih događaja.

Zolmitriptan ne treba primenjivati kod pacijenata sa simptomatskim *Wolff-Parkinson-White* sindromom ili aritmijama baziranim na postojanju drugih akcesornih puteva sprovođenja impulsa.

Kao i kod drugih agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, u veoma retkim slučajevima prijavljeni su vazospazam koronarnih arterija, angina pektoris i infarkt miokarda. Zbog toga se kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu ishemijske bolesti srca (npr. pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, nasledni faktor) zolmitriptan ne treba uvoditi u terapiju bez prethodnog ispitivanja stanja kardiovaskularne funkcije (videti odeljak 4.3). Ovo se posebno odnosi na žene u postmenopauzi i muškarce starije od 40 godina sa prisutnim faktorima rizika. Uprkos ovim ispitivanjima, ne može se prepoznati svaki pacijent sa srčanim oboljenjem, a u veoma retkim slučajevima su se javili ozbiljni srčani događaji kod pacijenata bez postojećih kardiovaskularnih bolesti.

Kao i kod primene drugih agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, i nakon primene zolmitriptana prijavljen je osećaj težine, pritiska ili stezanja u predelu srca (videti odeljak 4.8). U slučaju da se pojave bol u grudima ili simptomi koji upućuju na ishemijsku bolest srca, naredne doze leka ne treba uzimati sve dok se ne sprovede odgovarajuće medicinsko ispitivanje.

Kao i kod primene drugih agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, može doći do prolaznog porasta krvnog pritiska kod pacijenata sa ili bez hipertenzije u anamnezi. U veoma retkim slučajevima ovaj porast krvnog pritiska može biti praćen drugim, klinički značajnim poremećajima. Ne treba se prekoračiti preporučena doza zolmitriptana.

Pojava serotoninskog sindroma zabeležena je kod kombinovane primene triptana i serotonergičkih lekova poput selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (*engl. selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) i inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (*engl. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI).
Serotoninski sindrom je potencijalno životno ugrožavajuće stanje i verovatno je došlo do njegove pojave (u prisustvu serotonergičkog leka) ako se može uočiti bilo koji od sledećih simptoma:
• Spontani klonus
• Inducibilni ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom (znojenjem)
• Tremor i hiperrefleksija
• Mišićna hipertonija i telesna temperatura > 38 °C i inducibilni ili okularni klonus.

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta ako je potrebno istovremeno lečenje zolmitriptanom i drugim lekom koji deluje na seronergički sistem (SSRI ili SNRI), posebno na početku lečenja i prilikom povećanja doze (videti odeljak 4.5*)*. Prekid terapije serotonergičkim lekom obično dovodi do brzog poboljšanja stanja. Lečenje zavisi od prirode i težine simptoma.

Produžena primena bilo kog leka za lečenje glavobolje može dovesti do njenog pogoršanja. Ukoliko se posumnja ili se utvrdi da je došlo do ovakvog slučaja, potražiti lekarski savet i prekinuti terapiju.

Na glavobolju koja je posledica prekomerne upotrebe ovih lekova treba posumnjati kod pacijenata koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje uprkos (ili baš zbog) redovne primene lekova za terapiju glavobolje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U studijama interakcija rađenim sa kofeinom, ergotaminom, dihidroergotaminom, paracetamolom, metoklopramidom, pizotifenom, fluoksetinom, rifampicinom i propranololom nisu zabeležene značajne razlike u farmakokinetici zolmitriptana ili njegovog aktivnog metabolita.

Podaci dobijeni kod zdravih dobrovoljaca ukazuju da nema farmakokinetičkih ili klinički značajnih interakcija između zolmitriptana i ergotamina. Međutim, postoji teoretska mogućnost povećanog rizika od pojave spazma koronarnih arterija, pa je istovremena primena kontraindikovana. Zolmitriptan uzeti najranije 24 sata nakon upotrebe lekova koji sadrže ergotamin. Sa druge strane, lekovi koji sadrže ergotamin mogu se uzeti po isteku 6 sati od uzimanja zolmitriptana (videti odeljak 4.3).

Nakon primene moklobemida, specifičnog MAO-A inhibitora, zabeleženo je malo povećanje vrednosti (26%) PIK-a za zolmitriptan i trostruko veće povećanje vrednosti PIK-a aktivnog metabolita. Za pacijente koji koriste MAO-A inhibitore, preporučuje se maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana za 24 sata. Ove lekove ne treba istovremeno primenjivati ukoliko dnevna doza moklobemida prelazi 150 mg dva puta dnevno.

Nakon primene cimetidina, nespecifičnog inhibitora P450, poluvreme eliminacije zolmitriptana se povećava za 44%, a vrednost PIK-a za 48%. Osim toga, poluvreme i vrednost PIK-a aktivnog, N-demetilacijom nastalog metabolita (N-desmetilzolmitriptan) se udvostručuje. Pacijentima koji koriste cimetidin preporučuje se maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana u toku 24 sata. Na osnovu profila

interakcija, slične interakcije se ne mogu isključiti ni sa specifičnim inhibitorima CYP 1A2. Zato se za lekove ovog tipa, kao što su fluvoksamin i hinoloni (npr. ciprofloksacin) preporučuje isto smanjenje doze.

Selegilin (MAO-B inhibitor) i fluoksetin (SSRI) nisu pokazali farmakokinetičke interakcije sa zolmitriptanom. Međutim, postojali su izveštaji o pacijentima koji su nakon uzimanja selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i triptana pokazivali su simptome koji su bili nalik serotoninskom sindromu (uključujući promenu mentalnog statusa, simptome nestabilnosti vegetativnog nervnog sistema i neuromuskularne poremećaje) (videti odeljak 4.4).

Pojava neželjenih dejstava je češća pri istovremenoj upotrebi triptana i biljnih lekova koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*).

Zolmitriptan, kao i drugi agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, može da odloži resorpciju drugih lekova. Tokom 24 sata nakon terapije zolmitriptanom izbegavati istovremenu primenu drugih 5-$HT_{1B/1D}$ agonista. Takođe ne treba primenjivati zolmitriptan u periodu od 24 sata nakon primene drugih 5-$HT_{1B/1D}$ agonista.

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost primene ovog leka u trudnoći nije ispitana. Rezultati studija na životinjama ne ukazuju na direktne teratogene uticaje. Međutim, istraživanja embriotoksičnosti su pokazala moguća oštećenja embriona koja smanjuju mogućnost preživljavanja. Primena zolmitriptana može se razmotriti, samo kada očekivana korist od lečenja za majku opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje
Istraživanja na životinjama pokazuju da zolmitriptan prelazi u mleko životinja. Nije poznato da li se zolmitriptan izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Iz tog razloga zolmitriptan kod žena koje doje treba primenjivati uz oprez. Kako bi se što je više moguće smanjila izloženost odojčeta ovom leku, dojenje treba izbegavati 24 sata nakon primene zolmitriptana.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U ispitivanju na maloj grupi zdravih dobrovoljaca nije bilo značajnog poremećaja rezultata psihomotornih testova pod uticajem doza zolmitriptana do 20 mg. Pošto za vreme migrenoznih napada mogu nastupiti pospanost i ostali simptomi, potreban je oprez kod pacijenata koji obavljaju poslove koji zahtevaju određenu sposobnost (npr. upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama).

4.8. Neželjena dejstva

Moguća neželjena dejstva su obično prolazna, obično se javljaju u toku 4 sata nakon primene oralne disperzibilne tablete, ne javljaju se češće u slučaju ponovljenog uzimanja i spontano nestaju bez potrebe za dodatnim lečenjem.

Kod navođenja učestalosti, neželjena dejstva su definisana u sledećim kategorijama:
veoma često (≥1/10), često (>1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena po opadajućem redosledu u pogledu ozbiljnosti reakcije.

Sledeći neželjeni događaji uočeni su nakon primene zolmitriptana:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Reakcije preosetljivosti, uključujući urtikariju, angioedem i anafilaktičke reakcije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Nepravilnosti ili poremećaji percepcije, vrtoglavica, glavobolja, hiperestezija, parestezija, pospanost, osećaj toplote
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
	Povremeno	Tahikardija
	Veoma retko	Infarkt miokarda, angina pektoris, vazospazam koronarnih arterija
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Blagi porast krvnog pritiska, prolazni porast sistemskog krvnog pritiska
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, suva usta, disfagija
	Veoma retko	Ishemija ili infarkt (npr. intestinalna ishemija, intestinalni infarkt, infarkt slezine), koji se mogu ispoljiti kao krvavi proliv ili bol u abdomenu
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Slabost mišića, mijalgije
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Poliurija, povećana učestalost mokrenja
	Veoma retko	Prekomerna potreba za mokrenjem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Osećaj slabosti, napetost, osećaj tereta, bolovi ili osećaj pritiska u ždrelu i grlu, u ekstremitetima ili grudima

Neki simptomi mogu biti i deo samog napada migrene.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dobrovoljci koji su primili jednokratnu dozu od 50 mg obično su osećali sedaciju. Pošto poluvreme eliminacije zolmitriptana iznosi 2,5 do 3 sata (videti odeljak 5.2), potrebno je praćenje pacijenata predoziranih zolmitriptanom najmanje 15 sati, odnosno sve dok traju simptomi.

Nema specifičnog antidota za zolmitriptan. U slučajevima teškog trovanja, preporučuju se mere intenzivnog lečenja, što obuhvata uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva radi odgovarajućeg snabdevanja kiseonikom i funkcije disanja, kao i praćenje i održavanje funkcije kardiovaskularnog sistema.

Nije poznato kakav uticaj ima hemodijaliza ili peritonealna dijaliza na koncentraciju zolmitriptana u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, selektivni agonisti serotonina ($5HT_1$)
ATC šifra: N02CC03

Mehanizam dejstva
Zolmitriptan se pokazao kao selektivni agonist 5-$HT_{1B/1D}$ receptora koji posreduju u vazokonstrikciji. Zolmitriptan ima veliki afinitet prema humanim rekombinantnim 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptorima i umereni afinitet prema 5-HT_{1A} receptorima. Zolmitriptan nema značajan afinitet, niti farmakološko dejstvo na druge 5-HT receptorske podtipove (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4) ili adrenergičke, histaminske, muskarinske ili dopaminergičke receptore.

Farmakodinamsko dejstvo
Primena zolmitriptana na životinjskim modelima uzrokuje vazokonstrikciju karotidnih arterija. Takođe, u eksperimentalnim studijama na životinjama je pokazano da zolmitriptan inhibira centralnu i perifernu aktivnost trigeminusnog nerva tako što inhibira oslobađanje neuropeptida (kalcitonin genski peptid (CGRP), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i supstanca P).

Klinička efikasnost i bezbednost
U kliničkim ispitivanjima sa konvencionalnim zolmitriptan tabletama početak dejstva je vidljiv 1 sata nakon primene, sa povećanjem dejstva između 2 i 4 sata, kako na glavobolju, tako i na druge simptome migrene, kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija.

Zolmitriptan ispoljava konzistentnu efikasnost u terapiji migrene sa i bez aure i menstrualne migrene. Ukoliko se zolmitriptan primeni u fazi aure, nije pokazano da sprečava nastanak migrenozne glavobolje. Zato zolmitriptan, oralne disperzibilne tablete treba primenjivati tek za vreme faze glavobolje kod migrene.

Pedijatrijska populacija
U jednoj kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod 696 adolescenata sa migrenom nije dokazana superiornost zolmitriptan tableta, u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg u odnosu na placebo. Efikasnost nije dokazana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon oralne primene zolmitriptan tablete, zolmitriptan se brzo i dobro resorbuje kod ljudi (najmanje 64%). Srednja vrednost bioraspoloživosti supstance iznosi približno 40%.

Posle primenjene jednokratne doze u rasponu od 2,5 do 50 mg kod zdravih dobrovoljaca, zolmitriptan i njegov aktivni metabolit, N-desmetil pokazuju proporcionalnost u odnosu na dozu, prateći vrednost C_{max} i PIK. Resorpcija zolmitriptana je brza. Kod zdravih dobrovoljaca 75% vrednosti C_{max} postigne se u toku jednog sata. Koncentracija zolmitriptana u plazmi ostaje stabilna tokom 4 do 5 sati.

Resorpcija zolmitriptana se ne menja u zavisnosti od prisustva hrane. Nakon višekratnog doziranja nije zapažena kumulacija zolmitriptana u krvi.

Koncentracija zolmitriptana i njegovih metabolita u plazmi tokom prva 4 sata nakon primene leka za vreme migrene manja je u odnosu na koncentraciju u periodu bez migrene, što je posledica odložene resorpcije. Ona je posledica usporenog pražnjenja želuca, koja je primećena za vreme migrenoznog napada.

Dokazano je da su zolmitriptan, oralne disperzibilne tablete bioekvivalentne konvencionalnim zolmitriptan tabletama, kako u odnosu na vrednost PIK i C_{max} zolmitriptana tako i u odnosu na aktivni metabolit N-desmetilzolmitriptan. Rezultati jedne kliničke farmakološke studije pokazuju da vreme do postizanja t_{max} zolmitriptana kod oralnih disperzibilnih tableta može biti produženo (između 0,6 i 5 sati, medijana 3 sata) u odnosu na konvencionalne tablete (između 0,5 i 3 sata, medijana 1,5 sata). Za aktivne metabolite, t_{max} je bio sličan za oba farmaceutska oblika (medijana 3 sata).

Distribucija
Volumen distribucije posle intravenske primene je 2,4 l/kg. Stepen vezivanja zolmitriptana i N-desmetil metabolita za proteine plazme je mali (približno 25%).

Biotranformacija
Metabolizam zolmitriptana zavisi od izoenzima CYP1A2, a metabolizam aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptana odvija se putem enzimskog sistema monoaminooksidaze A (MAO-A).
Postoje 3 glavna metabolita: indol-sirćetna kiselina (glavni metabolit u plazmi i urinu), N-oksid i N-desmetil analog. Od ovih metabolita aktivan je samo N-desmetil. Metabolit N-desmetil je takođe agonista $5\text{-}HT_{1B/1D}$ receptora i na modelu životinja se pokazao kao 2 – 6 puta efikasniji od zolmitriptana. Koncentracija N-desmetila u plazmi iznosi otprilike polovinu one, koja je izmerena za zolmitriptan. Shodno tome je za očekivati da on doprinosi terapijskom delovanju oralnih disperzibilnih tableta zolmitriptana.

Eliminacija
Zolmitriptan se velikoj meri metaboliše u jetri, nakon čega sledi izlučivanje metabolita putem urina. Više od 60% pojedinačne oralne doze leka izluči se urinom (najvećim delom kao metabolit indol sirćetna kiselina), dok se otprilike 30% izlučuje fecesom u obliku nemetabolisanog leka.

Nakon intravenske primene, srednja vrednost klirensa plazme iznosi oko 10 ml/min/kg, od čega se, približno, 1/4 odnosi na renalni klirens. Vrednost renalnog klirensa je veća od vrednosti glomerularne

filtracije, što ukazuje na renalnu tubularnu sekreciju. Srednje poluvreme eliminacije zolmitriptana iznosi 2,5 do 3 sata. Poluvreme eliminacije njegovih metabolita ima sličnu vrednost, što ukazuje da brzina eliminacije zavisi od brzine njihovog nastanka.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa srednje teškim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, renalni klirens zolmitriptana i svih njegovih metabolita, poredeći sa zdravim dobrovoljcima, smanjuje se 7 do 8 puta, dok je vrednost PIK-a leka i njegovih aktivnih metabolita samo neznatno povećana (16%, tj. 35%), dok je poluvreme eliminacije produženo približno za 1 sat, na 3 do 3,5 sati. Vrednosti ovih parametara kreću se u rasponu kao kod onih kod zdravih dobrovoljaca.

Oštećenje funkcije jetre
U studiji za ispitivanje uticaja oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku zolmitriptana dokazano je da su vrednosti PIK i C_{max} bile povećane za 94% odnosno 50% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, i za 226% odnosno 47% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost metabolitima, uključujući i aktivne metabolite bila je smanjena. Kada je reč o metabolitu N-desmetilzolmitriptanu, vrednosti za PIK i C_{max} su bile smanjene kod pacijenata sa srednje teškim oštećenjem funkcije jetre za 33%, odnosno za 44%, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre za 82% odnosno za 90%.

Stariji pacijenti
Farmakokinetika zolmitriptana kod zdravih starijih pacijenata je bila slična kao kod zdravih mlađih dobrovoljaca.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti sa pojedinačnim i ponovljenim dozama uočeni su toksični uticaji jedino tokom izloženosti dozama koje su značajno veće od maksimalno primenjene terapijske doze kod ljudi. To ukazuje na smanjenu relevantnost za kliničku primenu. Rezultati *in vitro* i *in vivo* genotoksičnih ispitivanja pokazuju, da se ne očekuju genotoksični uticaji zolmitriptana u uslovima kliničke primene.

U dugoročnim studijama ispitivanja karcinogenosti na miševima i pacovima nije zabeležena pojava tumora koja bi bila od značaja za kliničku primenu.

Kao i drugi agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora i zolmitriptan se vezuje za melanin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Manitol;
- Manitol, granulisani;
- Celuloza, mikrokristalna;
- Celuloza, mikrokristalna (niske vlažnosti);
- Maltodekstrin;
- Krospovidon;
- Natrijum-hidrogenkarbonat;
- Limunska kiselina, bezvodna;

- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Saharin-natrijum;
- Aroma mentola PHS-132975;
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Trecar, 3x(2,5 mg), oralne disperzibilne tablete:
Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC/Al) koji sadrži 3 oralne disperzibilne tablete.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister (ukupno 3 oralne disperzibilne tablete) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003598507 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.02.2021.

Datum obnove dozvole: 21.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.