

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ TRECAR

2,5 mg

oralna disperzibilna tableta

zolmitriptan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka oralna disperzibilna tableta od 2,5 mg sadrži 2,5 mg zolmitriptana.

Za pomoćne supstance, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta

TRECAR 2,5 mg oralne disperzibilne tablete su bijele, okrugle ravne tablete sa fasetiranim ivicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

TRECAR oralne disperzibilne tablete su indikovane kod odraslih starosti od 18 godina i starijih za akutno liječenje migrenoznih glavobolja sa aurom ili bez nje.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za liječenje migrenoznog napada preporučena doza je 2,5 mg TRECAR oralne disperzibilne tablete. TRECAR oralne disperzibilne tablete uzeti što je prije moguće nakon početka migrenozne glavobolje, ali su efikasne i kada se uzmu kasnije.

Ako se ponovo jave simptomi migrene unutar 24 sata nakon prvog odgovora na lijek, može da se uzme druga doza. Ako je potrebna druga doza, treba je uzeti najmanje 2 sata nakon prve doze.

Ako pacijent ne odgovara na prvu dozu, malo je vjerovatno da će druga doza biti od koristi tokom istog migrenoznog napada.

Kod pacijenata kod kojih doza od 2,5 mg zolmitriptana ne suzbije bol na zadovoljavajući način, kod narednih napada može se razmotriti uzimanje doze od 5 mg.

Ukupna dnevna doza od 10 mg ne smije biti prekoračena. U toku 24 sata ne smije se uzeti više od 2 doze oralne disperzibilne tablete TRECAR.

TRECAR oralne disperzibilne tablete nisu pogodne za profilaksu migrene.

Djeca i adolescenti

Djeca (mlađa od 12 godina)

Bezbjednost i efikasnost tableta zolmitriptana do sada još nisu dokazani kod djece starosti od rođenja do mlađih od 12 godina. Ne postoje podaci. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena TRECAR oralnih disperzibilnih tableta kod djece.

Adolescenti (12 - 17 godina)

Efikasnost TRECAR tableta kod adolescenata starosti od 12 do 17 godina do sada nije dokazana. Podaci koji trenutno postoje opisani su u odjeljku 5.1; međutim, ne može se dati preporuka doze. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena TRECAR oralnih disperzibilnih tableta kod adolescenata.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti stariji od 65 godina

Bezbjednost i efikasnost zolmitriptana kod osoba starijih od 65 godina nisu ispitani. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena TRECAR oralnih disperzibilnih tableta kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre

Metabolizam zolmitriptana je usporen kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 5.2). Kod pacijenata sa srednjim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se maksimalna doza od 5 mg u toku 24 sata. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 15 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.3 i odjeljak 5.2).

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.5)

Kod pacijenata koji uzimaju MAO-A inhibitore, preporučena maksimalna doza je 5 mg zolmitriptana u toku 24 sata.

Kod pacijenata koji uzimaju cimetidin, preporučena maksimalna doza je 5 mg zolmitriptana u toku 24 sata.

Kod pacijenata koji uzimaju specifične inhibitore CYP1A2 kao fluvoksamin i hinoloni (npr. ciprofloksacin), preporučena maksimalna doza je 5 mg zolmitriptana u toku 24 sata.

Način primjene

Foliju sa blistera skinuti kako pokazuje slika na otisku (oralne disperzibilne tablete ne smeju da se izvade pritiskom kroz foliju). Oralnu disperzibilnu tabletu staviti na jezik gdje se ona rastvara i guta sa pljuvačkom.

Za uzimanje oralne disperzibilne tablete nije potrebna tečnost. Oralna disperzibilna tableta se rastvara na jeziku i guta sa pljuvačkom.

Ovaj farmaceutski oblik je pogodan u situacijama u kojima tečnost nije dostupna ili da bi se izbjegli mučnina i povraćanje, koji mogu da prate uzimanje tableta sa tečnošću. Međutim, resorpcija zolmitriptana iz oralne disperzibilne tablete može biti usporena, čime može biti odložen početak dejstva lijeka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Srednje teška ili teška hipertenzija i nedovoljno kontrolisana blaga hipertenzija.

Ova grupa supstanci (agonisti 5-HT_{1B/1D} receptora) se dovodi u vezu sa spazmom koronarnih arterija. Kao rezultat toga, pacijenti sa koronarnom bolešću srca su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Iz tog razloga, zolmitriptan se ne sme primjenjivati kod pacijenata koji su imali infarkt miokarda ili imaju koronarnu bolest srca, spazam koronarnih arterija (Prinzmetalova angina) ili arterijsku okluzivnu bolest ili kod kojih su uočeni simptomi koji se poklapaju sa onima kod koronarne bolesti srca.

Kontraindikovana je istovremena primjena zolmitriptana i ergotamina, derivata ergotamina (uključujući metisergid), sumatriptana, naratriptana i drugih agonista 5-HT_{1B/1D} receptora (vidjeti odjeljak 4.5).

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Zolmitriptan primjenjivati samo kad je postavljena jasna dijagnoza migrene. Kao i kod drugih akutnih tretmana migrene, prije liječenja glavobolje kod pacijenata kod kojih još nije postavljena dijagnoza

migrene ili kod pacijenata sa migrenom koji imaju atipične simptome, treba sa sigurnošću isključiti druga potencijalno ozbiljna neurološka oboljenja.

Zolmitriptan nije indikovano za liječenje hemiplegičke migrene, bazilarne migrene ili oftalmoplegičke migrene. Kod pacijenata koji su liječeni 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 primjenjivati kod pacijenata sa simptomatskim Wolff-Parkinson-White sindromom ili aritmijama uzrokovanih akcesornim sprovodnim putevima.

Kao i kod drugih agonista 5-HT_{1B/1D} receptora, u veoma rijetkim slučajevima prijavljeni su spazam koronarnih arterija, angina pectoris i infarkt miokarda. Pacijentima sa faktorima rizika od ishemijske bolesti srca (npr. pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, nasljedni faktor) zolmitriptan ne prepisivati bez prethodnog ispitivanja na postojanje kardiovaskularne bolesti (vidjeti odjeljak 4.3). Posebnu pažnju treba posvetiti ženama u menopauzi i muškarcima starijim od 40 godina sa ovim 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 kardiovaskularnih bolesti.

Kao i kod drugih 5-HT_{1B/1D} agonista, i nakon uzimanja zolmitriptana prijavljen je osjećaj težine, pritiska ili teskobe u predjelu srca (vidjeti odjeljak 4.8). Ako se jave bolovi u grudima ili simptomi koji upućuju na ishemijsku bolest srca, ne treba uzimati dodatne doze zolmitriptana ukoliko nije dobijeno odgovarajuće medicinsko objašnjenje.

Kao i kod primjene drugih 5-HT_{1B/1D} agonista, može doći do prolaznog porasta krvnog pritiska kod pacijenata sa ili bez hipertenzije u anamnezi. U veoma rijetkim slučajevima ovaj porast krvnog pritiska može biti povezan sa pojavom klinički značajnih događaja. Preporučene doze za zolmitriptan ne treba prekoračiti.

Zabilježena je pojava serotoninskog sindroma kod istovremenog liječenja sa triptanima i serotonergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) kao i inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonin noradrenalina (SNRI).

Serotoninski sindrom je potencijalno po život opasno stanje i njegovu dijagnozu mogu potvrditi neki od simptoma navedenih u nastavku (pri upotrebi serotoninergičnog lijeka):

- spontani klonus
- izazvani ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura >38 °C, uz izazvani ili okularni klonus.

Ukoliko je istovremeno liječenje sa zolmitriptanom i selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina ili selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonin noradrenalina klinički neophodno, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno kod započinjanja liječenja zolmitriptanom i tokom povećanja doze (vidjeti dio 4.5.). Prestanak uzimanja serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje zavisi o vrsti i težini simptoma.

Duža primjena analgetika bilo koje vrste kod glavobolje može da dovede do njenog pojačanja. Ako se javi ovakav slučaj ili se sumnja da postoji, potražiti ljekarski savjet i prekinuti terapiju.

Treba uzeti u obzir prekomjernu upotrebu lijekova kod pacijenata koji uprkos (ili zbog) redovnog uzimanja lijekova protiv glavobolje imaju često ili svakodnevno glavobolje.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

U ispitivanjima interakcija koja su sprovedena sa kofeinom, ergotaminom, dihidroergotaminom, paracetamolom, metoklopramidom, pizotifenom, fluoksetinom, rifampicinom i propranololom nisu dovela do klinički relevantnih promjena u farmakokinetici zolmitriptana ili njegovog aktivnog metabolita.

Rezultati zdravih osoba ukazuju na odsustvo farmakokinetičkih ili klinički relevantnih interakcija

između zolmitriptana i ergotamina. Međutim, postoji teoretska mogućnost povećanog rizika od pojave koronospazma, i istovremena primjena je kontraindikovana. Zolmitriptan uzeti najranije 24 sata nakon davanja lijekova koji sadrže ergotamin. U obrnutom slučaju, lijekove koji sadrže ergotamin davati najmanje 6 sati nakon uzimanja zolmitriptana (vidjeti odjeljak 4.3).

Nakon primjene moklobemida, specifičnog MAO A inhibitora, izmjeren je mali porast (26%) PIK-a za zolmitriptan i trostruko veći porast PIK-a aktivnog metabolita. Za pacijente koji uzimaju MAO A inhibitore, preporučuje se maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana za 24 sata. Ove lijekove ne primjenjivati zajedno ako se uzima veća doza od 2 puta dnevno 150 mg moklobemida.

Nakon primjene cimetidina, nespecifičnog inhibitora P450, poluvrijeme eliminacije zolmitriptana se povećava za 44%, a PIK za 48%. Osim toga, poluvrijeme i PIK aktivnog, N-demetilacijom nastalog metabolita (N-desmetilzolmitriptan) se udvostručuje. Pacijentima koji uzimaju cimetidin preporučuje se maksimalna doza od 5 mg zolmitriptana u toku 24 sata. Na osnovu cijelog profila interakcija, slične interakcije se ne mogu isključiti ni sa specifičnim inhibitorima CYP 1A2. Zato se za lijekove ovog tipa, kao što su fluvoksamin i hinoloni (npr. ciprofloksacin) preporučuje ista redukcija doze.

Selegilin (MAO B inhibitor) i fluoksetin (SSRI) nisu pokazali farmakokinetičke interakcije sa zolmitriptanom. Međutim, postojali su izvještaji o pacijentima koji su nakon uzimanja selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i triptana pokazivali su simptome koji su bili nalik serotoninском sidromu (uključujući promijenjeni mentalni status, simptome nestabilnosti vegetativnog nervnog sistema i neuromuskularne poremećaje) (vidjeti odjeljak 4.4).

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

Zolmitriptan, kao i drugi agonisti 5-HT_{1B/1D} receptora, može da odloži resorpciju drugih lijekova. U toku 24 sata nakon terapije zolmitriptanom izbjegavati istovremeno davanje drugih 5-HT_{1B/1D} agonista. Takođe izbjegavati davanje zolmitriptana u toku 24 sata nakon uzimanja drugih 5-HT_{1B/1D} agonista.

Studije za otkrivanje interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Bezbednost primjene ovog lijeka u trudnoći nije dokazana. Rezultati eksperimenata na životinjama nisu ukazivali na direktne teratogene efekte. Međutim, istraživanja embriotoksičnosti pokazala moguća oštećenja embrionalne vijabilnosti. Primjenu zolmitriptana razmotriti tek onda, ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Istraživanja na životinjama pokazuju da zolmitriptan prelazi u mlijeko životinja. Ne postoje podaci kod ljudi o prelasku u majčino mlijeko. Iz tog razloga primjena zolmitriptana kod dojilja treba da usledi uz oprez. Kako bi se resorpcija zolmitriptana od strane djeteta što je više moguće smanjila, 24 sata nakon uzimanja zolmitriptana ne treba dojiti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

TRECAR oralne disperzibilne tablete nemaju nikakav ili imaju zanemariv uticaj na psihofizičku sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Kod psihomotoričkih testova sa malom grupom zdravih ljudi, doze zolmitriptana do 20 mg nisu dovele do značajnog smanjenja učinka. Pošto za vreme migrenoznih napada mogu nastupiti pospanost i ostali simptomi, potreban je oprez kod pacijenata koji obavljaju poslove za koje je potrebna spretnost (npr. vožnja automobila ili rukovanje mašinama)..

4.8. Neželjena dejstva

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

Kod navođenja učestalosti, neželjena dejstva su definisana u sledećim kategorijama: veoma često ($\geq 1/10$), često ($> 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10\ 000$).

Neželjena dejstva navedena su prema učestalostima u opadajućem redoslijedu prema ozbiljnosti.

Sljedeći neželjeni događaji uočeni su nakon uzimanja zolmitriptana:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Imunološki poremećaji	Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, uključujući urtikariju, angioedem i anafilaktičke reakcije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Abnormalnosti ili poremećaji percepcije, vrtoglavica, glavobolja, hiperestezija, parestezija, pospanost, osjećaj toplote
Kardiološki poremećaji	Često Povremeno Veoma rijetko	Palpitacije Tahikardija Infarkt miokarda, angina pectoris, koronarni spazmi
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Blagi porast krvnog pritiska, prolazni porast sistemskog krvnog pritiska
Gastrointestinalni poremećaji	Često Veoma rijetko	Abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje, suva usta, disfagija Ishemija ili infarkt (npr. intestinalna ishemija, intestinalni infarkt, infarkt slezine), koji se mogu ispoljiti kao krvavi proljev ili abdominalni bol
Poremećaji mišićnoskeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Često	Slabost mišića, mijalgije
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Povremeno Veoma retko	Poliurija, povećana učestalost mokrenja Prekomjerno mokrenje
Opšti poremećaji i tegobe na mestu davanja leka	Često	Osjećaj slabosti, osjećaj težine, osjećaj teskobe, bolovi ili osjećaj pritiska u ždrijelu i grlu, u ekstremitetima ili grudima

Dio ovih simptoma može biti izazvan i samim migrenoznim napadom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

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

Ne postoji specifični antidot za zolmitriptan. U slučaju teške intoksikacije, preporučuje se intenzivna nega, što uključuje prohodnost disajnih puteva, odgovarajuće snabdijevanje kiseonikom i ventilaciju, i praćenje i održavanje kardiovaskularnog sistema.

Nije poznato kakav efekat ima hemodijaliza ili peritoneumska dijaliza na koncentraciju zolmitriptana u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni agonisti serotonina (5-HT₁)

ATC kod: N02CC03

Mehanizam dejstva

Zolmitriptan se pokazao kao selektivni agonist 5-HT_{1B/1D} receptora koji posreduju u vazokonstrukciji. Zolmitriptan ima visok afinitet prema humanim rekombinantnim 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptorima i umjereni afinitet prema 5-HT_{1A} receptorima. Zolmitriptan nema značajan afinitet, niti farmakološko dejstvo na druge 5-HT receptorske podtipove (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) ili adrenergičke, histaminske, muskarinske ili dopaminergičke receptore.

Farmakodinamički efekti

Na životinjskim modelima primjena zolmitriptana je izazvala vazokonstrukciju 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 bezbjednost

U kliničkim ispitivanjima sa konvencionalnim TRECAR tabletama početak efekta je vidljiv poslije 1 sata nakon uzimanja, nakon 2 - 4 sata se povećavaju efekti, 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 primijeni u fazi aure, nije pokazano da prevenira nastanak napada migrene i zato TRECAR oralne disperzibilne tablete treba primjenjivati u fazi glavobolje migrenoznog napada.

Djeca i adolescenti

U jednoj kontrolisanoj studiji na 696 adolescenata sa migrenom zolmitriptan tablete, primjenjene u dozama od 2,5mg, 5mg i 10mg, nisu pokazale superiornost u odnosu na placebo. Efikasnost nije dokazana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Zolmitriptan se poslije peroralne primjene TRECAR tableta brzo i dobro resorbuje kod ljudi (najmanje 64%). Prosečna apsolutna biološka raspoloživost supstance iznosi oko 40%.

Posle primjenjene jednokratne doze u rasponu od 2,5 do 50 mg kod zdravih osoba, zolmitriptan i njegov aktivni metabolit, N-desmetil pokazuju proporcionalnost u odnosu na dozu, prateći vrijednost C_{max} i PIK. Resorpcija zolmitriptana je brza. Kod zdravih ispitanika 75% vrijednosti C_{max} postigne se u toku jednog sata. Koncentracija zolmitriptana u plazmi ostaje stabilna tokom 4 do 6 časova.

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

Koncentracije u plazmi zolmitriptana i njegovih metabolita su u toku prva 4 sata nakon primjene lijeka manje za vrijeme migrene, nego u periodu bez migrene, što je posljedica odložene apsorpcije. Ona je izazvana smanjenom brzinom gastričnog pražnjenja, koja je primjećena za vrijeme migrenoznog napada.

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

Distribucija

Volumen distribucije posle intravenske primjene je 2,4 l/kg. Step en vezivanja zolmitriptana i N-desmetil metabolita za proteine plazme je nizak (približno 25%).

Biotranformacija

Metabolizam zolmitriptana zavisi od CYP1A2, a metabolizam aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptana odvija se preko enzimskog sistema monoamin-oksidge A (MAOA). Postoje 3 glavna metabolita: indol-sirćetna kiselina (glavni metabolit u plazmi i urinu), N-oksidge i N-desmetil analog. Od ovih metabolita aktivan je samo N-desmetil. Metabolit N-desmetil je takode agonista 5-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 izmjerena za zolmitriptan. Shodno tome je za očekivati da on doprinosi terapijskom delovanju oralnih disperzibilnih tableta TRECAR.

Eliminacija

Zolmitriptan se većinom metaboliše u jetri, nakon čega slijedi izlučivanje metabolita urinom. Više od 60% unete peroralne doze eliminiše se urinom (najvećim delom kao metabolit indol sirćetna kiselina), dok se oko 30% izlučuje preko fecesa u obliku nemetabolisanog leka.

Nakon intravenske primjene, ukupni klirens leka iznosi oko 10 ml/min/kg, od čega se, približno, 1/4 odnosi na renalni klirens. Vrijednost renalnog klirensa je veća od vrijednosti glomerularne filtracije, što ukazuje na renalnu tubularnu sekreciju. Prosečno poluvrijeme eliminacije zolmitriptana iznosi 2,5 do 3 sata. Poluvrijeme eliminacije njegovih metabolita ima sličnu vrijednost, što ukazuje da brzina eliminacije zavisi od dinamike njihovog nastanka.

Posebne grupe pacijenata

Smanjena bubrežna funkcija

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 PIK lijeka i njegovih aktivnih metabolita samo neznatno povišen (16%, tj. 35%), dok je poluvrijeme eliminacije produženo približno za 1 sat, na 3 do 3,5 časova. Vrijednosti ovih parametara kreću se u rasponu kao kod onih kod zdravih dobrovoljaca.

Smanjena funkcija jetre

U studiji za ispitivanje uticaja oštećene funkcije jetre na farmakokinetiku zolmitriptana dokazano je da u poređenju sa zdravim dobrovoljcima srednje teška hepaticna insuficijencija dovodi do povećanja vrijednosti za PIK i C_{max} za oko 94% odnosno 50%, a kod pacijenata sa teško kompromitovanom funkcijom jetre za 226% odnosno 47%. Ekspozicija preko metabolita, uključujući aktivne metabolite, je smanjena. Kod umjereno teške insuficijencije jetre, sniženje C_{max} aktivnog metabolita N-desmetilzolmitriptana iznosilo je 44%, a PIK 33%, dok su kod teških oboljenja jetre sniženja iznosila 90% i 82%.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika zolmitriptana kod zdravih starijih osoba je bila slična kao kod zdravih mlađih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

U studijama sa jednokratnim i ponovljenim davanjem uočeni su efekti samo nakon ekspozicija koje su smatrane kao dovoljne ili koje se nalaze iznad maksimalne terapijske ekspozicije za ljude. To ukazuje na smanjenu relevantnost za kliničku primjenu. Rezultati za in vitro i in vivo ispitivanja genotoksičnosti pokazuju, da se u uslovima kliničke primjene ne očekuju genotoksična dejstva zolmitriptana.

U dugoročnim studijama o tumorogenom potencijalu na miševima i pacovima nisu pronađeni tumori relevantni za kliničku primjenu.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

- Manitol;
- Manitol, granulirani;
- Celuloza, mikrokristalna;
- Celuloza, mikrokristalna (niske vlažnosti);
- Maltodekstrin;
- Krosppovidon;
- Natrijum-hidrogenkarbonat;
- Limunska kiselina, bezvodna;
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Saharin-natrijum;
- Aroma mentola PHS-132975;
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kartonska kutija sa jednim blisterom (OPA/Al/PVC/Al) sa 3 tablete.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm A.D. Vršac

Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm A.D. Vršac

Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Trekar 3 x 2,5 mg oralna disperzibilna tableta: 04-07.3-2-4852/19 od 26.11.2019. god.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.08.2024.godine