

ZOMIG® e ZOMIG® OD

(zolmitriptana)

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos
comprimidos orodispersíveis

BULA DO PROFISSIONAL

ZOMIG® e ZOMIG® OD
zolmitriptana

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZOMIG® e ZOMIG® OD
zolmitriptana

APRESENTAÇÕES

ZOMIG®

Comprimidos revestidos de 2,5 mg em embalagens com 2 comprimidos.

ZOMIG® OD

Comprimidos orodispersíveis de 2,5 mg em embalagem com 2 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **ZOMIG** contém 2,5 mg de zolmitriptana.

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido orodispersível de **ZOMIG OD** contém 2,5 mg de zolmitriptana.

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, crospovidona, aspartamo, bicarbonato de sódio, ácido cítrico, dióxido de silício, aroma de laranja e estearato de magnésio.

ATENÇÃO: Cada comprimido de **ZOMIG OD** contém 2,81 mg de fenilalanina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZOMIG e **ZOMIG OD** são indicados para o tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ZOMIG

A eficácia de **ZOMIG** no tratamento agudo da enxaqueca foi demonstrada em cinco estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, dos quais dois utilizaram a dose de 1 mg, dois utilizaram a dose de 2,5 mg e quatro utilizaram a dose de 5 mg; todos estudos utilizaram a formulação comercializada. No estudo 1, os pacientes trataram a cefaleia em uma clínica. Nos outros estudos, os pacientes trataram a cefaleia em ambulatórios. No estudo 4, os pacientes que tinham utilizado anteriormente a sumatriptana foram excluídos, visto que nos outros estudos, essa exclusão não foi aplicada. Os pacientes incluídos nesses cinco estudos eram predominantemente do sexo feminino (82%) e caucasianos (97%), com idade média de 40 anos (12-65). Os pacientes foram orientados a tratar a cefaleia moderada à grave. A resposta à cefaleia, definida como uma redução na severidade da dor de cabeça moderada ou grave para dor leve ou ausência de dor, foi avaliada nos estudos 1 e 2, e, na maioria dos estudos, quatro horas após a administração do medicamento. Também foram avaliados os sintomas associados, tais como náuseas, fotofobia e fonofobia. A manutenção da resposta foi avaliada por até 24 horas após a administração. Uma segunda dose de **ZOMIG** ou de outros medicamentos foi autorizada entre 2 a 24 horas após o tratamento inicial para a cefaleia persistente e recorrente. A frequência e o tempo de utilização destes tratamentos adicionais também foram registrados. Em todos os estudos, o efeito de zolmitriptana foi comparado ao placebo no tratamento de uma única crise de enxaqueca.

Em todos os cinco estudos, a porcentagem de pacientes que atingiram resposta à cefaleia 2 horas após o tratamento foi significativamente maior entre pacientes que recebem **ZOMIG** para todas as doses (exceto para a dose de 1 mg no menor estudo) em comparação àqueles que receberam placebo. Nos dois estudos que avaliaram a dose de 1 mg, houve uma porcentagem significativamente maior de pacientes com resposta à cefaleia em 2 horas nos grupos de dose mais elevada (2,5 e/ou 5 mg) em comparação com o grupo com dose de 1 mg. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de dose de 2,5 e 5 mg (ou de doses até 20 mg) para

o ponto final primário da resposta à cefaleia em 2 horas em qualquer estudo. Os resultados destes estudos clínicos controlados estão resumidos na Tabela 1.

As comparações de desempenho de drogas com base em resultados obtidos em diferentes ensaios clínicos nunca são confiáveis porque os estudos são conduzidos em momentos diferentes, com diferentes amostras de pacientes, por diferentes investigadores, empregando diferentes critérios e/ou interpretações diferentes dos mesmos critérios, sob diferentes condições (dose, regime de dose, etc), estimativas quantitativas de resposta ao tratamento e é esperado que o tempo de resposta varie consideravelmente de estudo para estudo.

Tabela 1 Porcentagem de pacientes com resposta a cefaleia (leve ou ausência de cefaleia) 2 horas após o tratamento (n = número de pacientes randomizados)

	Placebo	ZOMIG	ZOMIG	ZOMIG
		1.0 mg	2.5 mg	5 mg
Estudo 1 ^a	16% (n=19)	27% (n=22)	NA	60%*# (n=20)
Estudo 2	19% (n=88)	NA	NA	66%* (n=179)
Estudo 3	34% (n=121)	50%* (n=140)	65%*# (n=260)	67%*# (n=245)
Estudo 4 ^b	44% (n=55)	NA	NA	59%* (n=491)
Estudo 5	36% (n=92)	NA	62%* (n=178)	NA

* p<0.05 em comparação com o placebo.

p<0.05 em comparação com 1 mg.

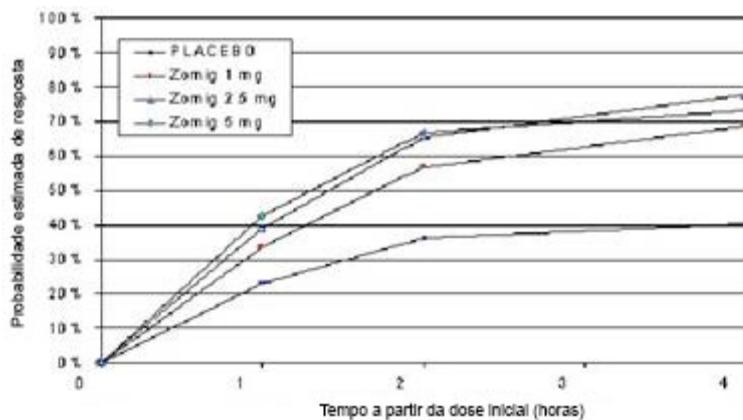
^a Este foi o único estudo no qual os pacientes trataram a cefaleia no consultório.

^b Este foi o único estudo no qual os pacientes que utilizaram previamente a sumatriptana foram excluídos.

NA – não aplicável

A probabilidade estimada de alcançar uma resposta inicial a cefaleia em 4 horas após o tratamento é mostrado na Figura 1.

Figura 1 Probabilidade estimada de alcançar uma resposta inicial a cefaleia em 4 horas*

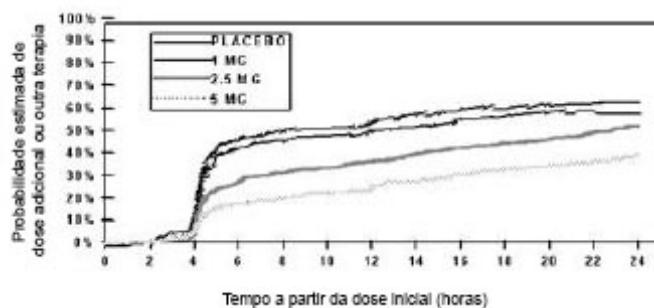


*A Figura 1 mostra o gráfico de Kaplan-Meier sobre probabilidade ao longo do tempo de obtenção de resposta à cefaleia (ausência ou dor leve) após tratamento com zolmitriptana. As médias apresentadas são baseadas em dados obtidos em 3 estudos placebo-controlados, com os ensaios ambulatoriais fornecendo evidências de eficácia (ensaios 2, 3 e 5). Os pacientes que não obtiveram resposta à cefaleia ou ao tratamento adicional antes de 4 horas foram monitorados por 4 horas.

Para pacientes com enxaqueca associada à fotofobia, fonofobia e náuseas no início, houve uma diminuição da incidência destes sintomas após a administração de **ZOMIG** em comparação ao placebo.

Duas a 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo, os pacientes foram autorizados a utilizar um tratamento adicional para alívio da dor sob forma de uma segunda dose do tratamento em estudo ou de outro medicamento. A probabilidade estimada de pacientes utilizarem a segunda dose ou outro medicamento para a enxaqueca durante as 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo está resumida na Figura 2.

Figura 2 Probabilidade estimada de pacientes tomarem a segunda dose ou outro medicamento para a enxaqueca durante as 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo*



*Este gráfico de Kaplan-Meier está baseado em dados obtidos em 3 ensaios clínicos placebo-controlados (estudos 2, 3 e 5). Os pacientes que não utilizaram tratamentos adicionais foram monitorados durante 24 horas. O gráfico inclui os pacientes que tiveram resposta à cefaleia em 2 horas e também aqueles que não apresentaram resposta à dose inicial. Deve-se notar que os protocolos não permitiam re-medicação dentro de 2 horas após a administração.

A eficácia de **ZOMIG** não foi afetada pela presença de aura, duração da cefaleia antes do tratamento, relação com a menstruação, sexo, idade ou peso do paciente, náusea antes do tratamento ou uso concomitante de drogas profiláticas comuns de enxaqueca.

Em estudos clínicos o início da eficácia foi aparente a partir de uma hora após a administração, sendo notado o aumento da eficácia entre 2 a 4 horas para o tratamento da cefaleia e tratamento de outros sintomas da enxaqueca, tais como náusea, fotofobia e fonofobia.

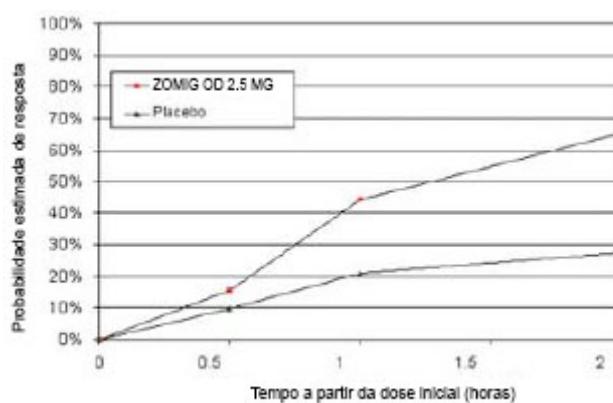
A zolmitriptana quando administrada como comprimidos orais convencionais é consistentemente efetiva no tratamento da enxaqueca com ou sem aura e na enxaqueca associada à menstruação. A zolmitriptana se administrada durante a aura não demonstra prevenir a enxaqueca e, portanto, **ZOMIG** deve ser tomado durante a fase de cefaleia da enxaqueca.

Um ensaio clínico controlado com 696 adolescentes com enxaqueca não conseguiu demonstrar a superioridade dos comprimidos de zolmitriptana nas doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg em relação ao placebo. A eficácia não foi demonstrada.

ZOMIG OD

A eficácia de **ZOMIG OD** 2,5 mg foi demonstrada em um ensaio randomizado, placebo-controlado com desenho similar ao ensaio de **ZOMIG** comprimidos. Os pacientes foram orientados a tratar a cefaleia moderada a grave. Dos 471 pacientes tratados no estudo, 87% eram do sexo feminino e 97% eram caucasianos, com idade média de 41 anos (18-62). Duas horas após a administração, a taxa de resposta em pacientes tratados com **ZOMIG OD** 2,5 mg foi de 63% em comparação com 22% do grupo placebo. A diferença foi estatisticamente significativa. A probabilidade estimada de alcançar uma resposta inicial à cefaleia em duas horas após o tratamento com **ZOMIG OD** foi demonstrada na Figura 3.

Figura 3 Probabilidade estimada de alcançar uma resposta inicial à cefaleia após 2 horas



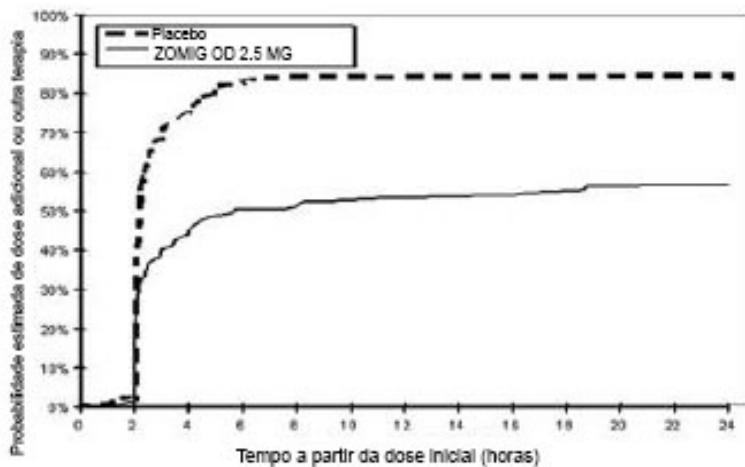
A Figura 3 mostra o gráfico de Kaplan-Meier da probabilidade ao longo do tempo de obtenção de resposta à cefaleia (ausência ou dor leve) após tratamento com **ZOMIG OD** ou placebo. Pacientes fizeram tratamentos adicionais ou não obtiveram resposta à cefaleia antes de 2 horas e foram monitorados por 2 horas.

Para pacientes com enxaqueca associada à fotofobia, fonofobia e náuseas no início, houve uma diminuição da incidência destes sintomas após a administração de **ZOMIG OD** em comparação ao placebo.

Duas a 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo, os pacientes foram autorizados a utilizar tratamento adicional sob a forma de uma segunda dose do tratamento em estudo ou outros medicamentos. A probabilidade estimada de pacientes que tomarem a segunda dose ou outro

medicamento para a enxaqueca durante as 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo está resumido na Figura 4.

Figura 4 Probabilidade estimada de pacientes que tomarem a segunda dose ou outro medicamento para a enxaqueca durante as 24 horas após a dose inicial do tratamento em estudo



Neste gráfico de Kaplan-Meier os pacientes que não utilizaram tratamentos adicionais foram monitorados durante 24 horas. O gráfico inclui os pacientes que obtiveram resposta à cefaleia em 2 horas e aqueles que não apresentaram resposta à dose inicial. A re-medicação foi permitida duas horas após a dose e, ao contrário do comprimido convencional, a re-medicação antes de 4 horas não foi desencorajada.

Em estudos clínicos com **ZOMIG OD** o início da eficácia foi aparente a partir de uma hora após a administração, sendo notado o aumento da eficácia entre 2 a 4 horas para o tratamento da cefaleia e de outros sintomas da enxaqueca, tais como náusea, fotofobia e fonofobia.

A zolmitriptana quando administrada como comprimidos orais convencionais é consistentemente efetiva no tratamento da enxaqueca com ou sem aura e na enxaqueca associada à menstruação. A zolmitriptana quando administrada como comprimidos orais convencionais durante a aura não demonstrou prevenir a enxaqueca e, portanto, **ZOMIG OD** deve ser tomado durante a fase de cefaleia da enxaqueca.

Um ensaio clínico controlado com 696 adolescentes com enxaqueca não conseguiu demonstrar a

superioridade dos comprimidos de zolmitriptana nas doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg em relação ao placebo. A eficácia não foi demonstrada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Em estudos pré-clínicos, a zolmitriptana mostrou ser um agonista seletivo para os subtipos 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} de receptor vascular recombinante humano. A zolmitriptana é um agonista com alta afinidade para receptor agonista 5-HT_{1B/1D} com uma afinidade modesta para receptores 5-HT_{1A}. A zolmitriptana não tem afinidade significante (medida por ensaios de ligação radioligante) ou atividade farmacológica nos receptores 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, alfa₁, alfa₂, ou beta₁, adrenérgico; H₁, H₂, histamínico; muscarínico; dopaminérgico₁ ou dopaminérgico₂.

Demonstrou-se que as estruturas sensíveis à dor da cavidade craniana humana são os vasos sanguíneos e a rede vascular da dura-máter.

Estes tecidos são inervados pelas fibras aferentes trigeminais. Em modelos animais, a administração de zolmitriptana, com sua atividade agonista sobre os receptores vasculares 5HT₁, causa vasoconstricção associada à inibição da liberação de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e substância P. Estes dois eventos, a vasoconstricção e a inibição da liberação de neuropeptídeos, são considerados como sendo os causadores do alívio da crise de enxaqueca, associado à náusea e vômito, fotofobia e fonofobia dentro de 1 hora após a administração de **ZOMIG** e **ZOMIG OD**.

Além destas ações periféricas, a zolmitriptana tem ação no Sistema Nervoso Central (SNC) permitindo o acesso tanto ao centro periférico quanto ao centro da enxaqueca no tronco cerebral, o que pode explicar o efeito consistente sobre uma série de crises em um único paciente. A vasodilatação é obtida com a ativação de uma via reflexa mediada pelas fibras ortodrômicas trigeminais e pela inervação parassimpática da circulação cerebral através da liberação de VIP como principal transmissor efetor. A zolmitriptana bloqueia esta via reflexa e a liberação de VIP.

Propriedades Farmacocinéticas

ZOMIG

Após a administração oral, a zolmitriptana é rapidamente e bem absorvida (no mínimo 64%). A biodisponibilidade absoluta média do composto-mãe é de aproximadamente 40%. Há um metabólito ativo (N-desmetilzolmitriptano) que é também um agonista de 5HT_{1B/1D} e é de 2 a 6 vezes mais potente, em modelos de animais, do que a zolmitriptana. O metabolismo da zolmitriptana é dependente do CYP1A2 e o metabolismo do metabólito ativo N-desmetilzolmitriptano é através do sistema enzimático da monoamina oxidase A (MAOA).

Em indivíduos saudáveis, quando administrado em dose única, a zolmitriptana e seu metabólito ativo N-desmetilzolmitriptano exibem uma área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) dose-proporcional à faixa de 2,5 a 50 mg. A absorção é rápida com 75% da $C_{\text{máx}}$ alcançada em 1 hora e as concentrações plasmáticas são mantidas subsequentemente por 4 a 6 horas. A absorção da zolmitriptana não é afetada pela presença de alimento. Não há evidência de acúmulo em doses múltiplas da zolmitriptana.

ZOMIG OD

Após administração oral de **ZOMIG OD**, a zolmitriptana é rapidamente e bem absorvida (no mínimo 64%). A biodisponibilidade absoluta média do composto original é de aproximadamente 40%. Há um metabolito ativo (N-desmetilzolmitriptano) que é também um agonista de 5HT_{1B/1D} e é de 2 a 6 vezes mais potente, em modelos animais, do que a zolmitriptana. O metabolismo da zolmitriptana é dependente do CYP1A2 e do metabolismo do metabólito ativo N-desmetilzolmitriptano é através do sistema enzimático da monoamina oxidase A (MAOA).

A formulação orodispersível de **ZOMIG OD** é bioequivalente aos comprimidos revestidos em relação à AUC e $C_{\text{máx}}$ para a zolmitriptana e seu metabólito ativo (N-desmetilzolmitriptano). O tempo para a $C_{\text{máx}}$ do metabólito ativo (N-desmetilzolmitriptano) após a administração de **ZOMIG OD** é similar ao metabólito ativo (183C91), mas pode ser prolongado para a zolmitriptana com esta formulação em relação ao comprimido revestido. Em estudos de farmacologia clínica para comparar as duas formulações, para o metabólito ativo N-desmetilzolmitriptano, o $T_{\text{máx}}$ variou de 0,75 a 5 horas (média de 3 horas) para o comprimido revestido, e de 1 a 6 horas (média de 3 horas) para o comprimido orodispersível, enquanto para a zolmitriptana variou entre 0,5 a 3 horas (média de 1,5 horas) e 0,6 a 5 horas (média de 3 horas), respectivamente. Entretanto, as concentrações plasmáticas da zolmitriptana para a formulação

orodispersível e o comprimido revestido são similares até 45 minutos após a dose, período mais importante para absorção inicial após a administração.

A zolmitriptana é amplamente eliminada pela biotransformação hepática seguida da excreção urinária dos metabólitos. Existem três metabólitos principais: ácido indolacético (principal metabólito no plasma e na urina) e os análogos do N-óxido e N-desmetil. O metabólito N-desmetilado (N-desmetilzolmitriptano) é ativo, enquanto que os outros não são. O metabolismo da zolmitriptana é dependente do CYP1A2 e o metabolismo do metabolito ativo N-desmetilzolmitriptano é através do sistema enzimático da monoamina oxidase A (MAOA). As concentrações plasmáticas do N-desmetilzolmitriptano são aproximadamente metade daquelas da droga-mãe, esperando-se assim que ele contribua para a ação terapêutica de **ZOMIG** e **ZOMIG OD**. Mais de 60% de uma dose única oral é excretada na urina (principalmente como metabólito ácido indolacético) e 30% nas fezes principalmente na forma inalterada.

Um estudo para avaliar o efeito da patologia hepática na farmacocinética da zolmitriptana mostrou que a AUC e C_{máx} aumentaram 94% e 50%, respectivamente, em pacientes com patologia hepática moderada e 226% e 47% em pacientes com patologia hepática grave comparada com voluntários sadios. A exposição aos metabólitos, incluindo o metabólito ativo, foi diminuída. Para o metabólito N-desmetilzolmitriptano, AUC e C_{máx} foram reduzidos em 33% e 44% em pacientes com patologia hepática moderada e em 82% e 90% em pacientes com patologia hepática grave.

A meia-vida plasmática ($t_{1/2}$) da zolmitriptana foi de 4,7 horas em voluntários sadios, 7,3 horas em pacientes com doença hepática moderada e 12 horas naqueles com doença hepática grave. Os valores correspondentes de $t_{1/2}$ para o metabólito N-desmetilzolmitriptano foram 5,7 horas, 7,5 horas e 7,8 horas respectivamente.

Após a administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de aproximadamente 10 mL/min/kg, sendo um terço da depuração renal.

A depuração renal é maior que a taxa de filtração glomerular sugerindo secreção tubular renal. O volume de distribuição após administração pela via intravenosa é 2,4 L/kg. A ligação à proteína plasmática é baixa (aproximadamente 25%). A meia-vida média de eliminação da zolmitriptana

é 2,5 a 3 horas. As meias-vidas de seus metabólitos são similares, sugerindo que as suas eliminações são limitadas pela taxa de formação.

A depuração renal da zolmitriptana e de seus metabólitos é reduzida (7-8 vezes) em pacientes com insuficiência renal moderada a grave quando comparado com indivíduos saudáveis, embora as AUC da droga-mãe e do metabólito ativo sejam apenas ligeiramente maiores (16 e 35% respectivamente), com um aumento de 1 hora na meia-vida para 3 a 3,5 horas. Estes parâmetros estão dentro dos limites observados em voluntários saudáveis.

Em um pequeno grupo de indivíduos saudáveis não houve interação farmacocinética com ergotamina. A administração concomitante de zolmitriptana com ergotamina/cafeína foi bem tolerada e não resultou em qualquer aumento de eventos adversos ou alterações na pressão sanguínea quando comparado com a zolmitriptana sozinho (ver item “**6. Interações Medicamentosas**”).

A selegilina, um inibidor da MAO-B, e fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) não tiveram efeito nos parâmetros farmacocinéticos da zolmitriptana (ver item “**5. Advertências e Precauções**”).

A farmacocinética da zolmitriptana em idosos saudáveis foi similar ao dos voluntários jovens saudáveis. Os resultados farmacocinéticos da zolmitriptana foram similares em adolescentes e adultos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Um estudo para avaliação de efeitos teratológicos com **ZOMIG** e **ZOMIG** foi realizado. Não há sinais de teratogenicidade aparente para as doses máximas toleradas de **ZOMIG** e **ZOMIG** de 1.200 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia, por via oral, em ratos e coelhos, respectivamente.

Vários testes de genotoxicidade foram realizados. Foi concluído que não é provável que **ZOMIG** e **ZOMIG OD** causem qualquer risco genético em humanos.

Estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos foram conduzidos com altas doses e não houve qualquer sugestão de tumorogenicidade.

Estudos reprodutivos em machos e fêmeas de ratos, em doses limitadas pela toxicidade, revelaram nenhum efeito sob a fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZOMIG e **ZOMIG OD** são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula, hipertensão não controlada, doença cardíaca isquêmica e vasoespasmo coronário/angina de Prinzmetal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ZOMIG e **ZOMIG OD** devem ser usados apenas quando o diagnóstico da enxaqueca tiver sido estabelecido. Recomenda-se cuidado a fim de excluir outras condições neurológicas potencialmente graves. Não existem dados disponíveis sobre o uso de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em enxaqueca hemiplégica ou basilar. Em pacientes com enxaqueca pode haver risco de ocorrer certos eventos cerebrovasculares. Foram relatados hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, acidente vascular cerebral e outros eventos cerebrovasculares em pacientes tratados com agonistas 5HT_{1B/1D}.

ZOMIG e **ZOMIG OD** não devem ser administrados a pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White sintomática ou arritmias associadas a outras vias acessórias de condução cardíaca.

Em casos muito raros, assim como outros agonistas de 5-HT_{1B/1D} foram relatados vasoespasmo coronário, angina pectoris e infarto do miocárdio. Em pacientes com fatores de risco para doença cardíaca isquêmica, recomenda-se realizar avaliação cardiovascular prévia ao início do tratamento com esta classe de compostos, incluindo **ZOMIG** e **ZOMIG OD** (ver item “4. Contraindicações”). Entretanto, estas avaliações podem não identificar todos os pacientes que têm doença cardiovascular e, em casos muito raros, eventos cardíacos graves ocorreram em pacientes sem doença cardiovascular prévia.

Assim como outros agonistas de 5-HT_{1B/1D}, após a administração da zolmitriptana foram relatadas sensações atípicas relacionadas ao precórdio (ver item “9. Reações Adversas”). Quando tais

sintomas parecem indicar doença cardíaca isquêmica, nenhuma dose adicional da zolmitriptana deve ser administrada e deve ser realizada avaliação adequada.

Assim como outros agonistas 5-HT_{1B/1D}, foram relatados aumentos transitórios da pressão sanguínea em pacientes com e sem histórico de hipertensão; estes aumentos da pressão sanguínea têm sido muito raramente associados com eventos clínicos significantes.

Assim como outros agonistas 5-HT_{1B/1D}, existiram raros relatos de anafilaxia/reações anafilactoides em pacientes recebendo **ZOMIG** e **ZOMIG OD**.

Foi relatada síndrome serotoninérgica com o uso combinado de triptanos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN). A síndrome serotoninérgica é uma condição potencialmente agravante para a vida e o diagnóstico é provável quando (na presença de um agente serotoninérgico) for observado um dos seguintes itens abaixo:

- Clônus espontâneo;
- Clônus induzido ou ocular com agitação ou diaforese;
- Tremor e hiper-reflexia;
- Hipertonia e temperatura corpórea >38°C e clônus induzível ou clônus ocular.

É aconselhada a observação cuidadosa dos pacientes em tratamento concomitante com **ZOMIG** e **ZOMIG OD** e com ISRS ou ISRSN, particularmente no início do tratamento e durante o aumento das doses (ver item “**6. Interações Medicamentosas**”). A descontinuação dos medicamentos serotoninérgicos geralmente resulta em uma rápida melhora. O tratamento depende do tipo e da gravidade dos sintomas.

O uso prolongado de qualquer tipo de analgésico para dor de cabeça pode torná-la pior. Se esta situação ocorrer ou houver suspeita, uma recomendação médica deve ser levada em conta e o tratamento descontinuado. O diagnóstico de cefaleia devido ao uso excessivo de medicamentos (CEM) deve ser suspeitado em pacientes que apresentam cefaleia diariamente ou frequentemente, devido ao (ou em decorrência do) uso regular de medicamentos para cefaleia.

ZOMIG contém lactose (100 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância à lactose.

Este medicamento contém LACTOSE.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

Pacientes fenilcetonúricos devem ser informados que os comprimidos orodispersíveis de **ZOMIG OD** contêm fenilalanina (um componente do aspartamo). Cada comprimido orodispersível contém 2,81 mg de fenilalanina.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez

ZOMIG e **ZOMIG OD** podem ser usados na gravidez apenas se os benefícios para a mãe justificarem o risco potencial para o feto. Não existem estudos em mulheres grávidas, mas não há evidência de teratogenicidade em estudos em animais.

Lactação

Estudos mostraram que a zolmitriptana é excretada no leite de animais em lactação. Não existem dados sobre a sua passagem para o leite humano. Portanto, recomenda-se cuidado ao administrar **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve alteração significativa do desempenho em testes psicomotores com doses de até 20 mg de **ZOMIG** e **ZOMIG OD**. O uso de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** provavelmente não resultará em prejuízo da capacidade dos pacientes para dirigir ou operar máquinas. No entanto, deve-se levar em consideração que pode ocorrer sonolência.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há evidência de que o uso concomitante de medicamentos para a profilaxia da enxaqueca tenha qualquer efeito sobre a eficácia ou efeitos não desejados de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** (ex.: betabloqueadores, diidroergotamina oral, pizotifeno).

A farmacocinética e a tolerabilidade do **ZOMIG** não foram afetadas por tratamentos sintomáticos agudos como o paracetamol, a metoclopramida e a ergotamina.

Foram relatadas reações vasoespásticas prolongadas causadas por drogas do derivados de ergot. Devido à possibilidade teórica de que estes efeitos possam ser somados, deve-se ter um intervalo de 24 horas entre o uso de medicamento contendo ergotamina ou derivados de ergot (como a diidroergotamina ou o metilsergida) e a zolmitriptana. Em contrapartida, é aconselhável esperar no mínimo 6 horas após a administração de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** antes de administrar uma formulação contendo ergotamina.

A administração concomitante de outros agonistas 5-HT_{1B/1D} dentro de 24 horas de tratamento com **ZOMIG** e **ZOMIG OD** deve ser evitada.

Casos de síndromes que ameaçam a vida têm sido relatados durante o uso combinado de triptanos e ISRS (ex.: fluoxetina, paroxetina e sertralina) e ISRSN (ex.: venlafaxina e duloxetina) (ver item “**5. Advertências e Precauções**”).

Reações adversas podem ser mais comuns durante o uso concomitante de triptanos e preparações herbais contendo “Erva-de-São-João” (*Hypericum perforatum*).

Após a administração de moclobemida, um inibidor específico da MAO-A, houve um pequeno aumento na AUC (26%) para a zolmitriptana e um aumento de 3 vezes na AUC do metabólito ativo. Portanto, recomenda-se a dose máxima de 5 mg de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em 24 horas em pacientes que estejam em tratamento com inibidor da MAO-A.

Após a administração de cimetidina, um inibidor geral do citocromo P450, a meia-vida da zolmitriptana foi elevada em 44% e a AUC aumentou em 48%. Além disto, foram dobradas a meia-vida e a AUC do metabólito ativo N-desmetilado (183C91). É recomendada uma dose

máxima de 5 mg de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em 24 horas para pacientes em tratamento com cimetidina. Baseado no perfil de interação global, uma interação com inibidores da isoenzima CYP1A2 do citocromo P450 não pode ser excluída. Portanto, a mesma redução da dose é recomendada com componentes deste tipo, assim como fluvoxamina e antibióticos do grupo das quinolonas (ex.: ciprofloxacino). Após a administração de rifampicina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na propriedade farmacocinética da zolmitriptana ou de seu metabólito ativo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZOMIG e **ZOMIG OD** devem ser conservados em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e da umidade.

ZOMIG e **ZOMIG OD** têm validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ZOMIG é apresentado como comprimidos revestidos amarelos, redondos e biconvexos.

ZOMIG OD é apresentado como comprimidos brancos, redondos, com superfícies planas, e bordas chanfradas e com a letra “z” em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

ZOMIG e **ZOMIG OD** devem ser utilizados por via oral.

O comprimido revestido de **ZOMIG** deve ser engolido inteiro com água.

O comprimido revestido de ZOMIG não deve ser partido ou mastigado.

O comprimido orodispersível de **ZOMIG OD** dissolve-se rapidamente quando colocado na língua e é engolido com a saliva do paciente. Não há necessidade da ingestão de água quando o comprimido orodispersível de **ZOMIG OD** é administrado. **ZOMIG OD** pode ser ingerido sem água, permitindo uma administração rápida para o tratamento das crises da enxaqueca. Esta formulação também pode ser benéfica para pacientes que sofrem de náusea e são incapazes de ingerir líquidos durante a crise da enxaqueca, ou para pacientes que não gostam de tomar comprimidos convencionais.

Posologia

A dose recomendada de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** para tratar a crise da enxaqueca é de 2,5 mg.

ZOMIG e **ZOMIG OD** proporcionam uma eficácia significativa dentro de 1 hora após a administração.

Se os sintomas persistirem ou retornarem em 24 horas, uma segunda dose tem se mostrado eficaz. Se uma segunda dose for necessária, ela não deve ser administrada dentro de 2 horas após a dose inicial.

Se o paciente não obtiver alívio satisfatório com doses de 2,5 mg, as crises subsequentes podem ser tratadas com doses de 5 mg de **ZOMIG** ou **ZOMIG OD**.

ZOMIG e **ZOMIG OD** são eficazes quando administrados durante a crise da enxaqueca, embora seja recomendado tomá-los o mais cedo possível após o início dos sintomas.

Na ocorrência de crises recorrentes é recomendado não exceder a dose total de 10 mg de **ZOMIG** e **ZOMIG OD**, em um período de 24 horas.

ZOMIG e **ZOMIG OD** não são indicados para a profilaxia da enxaqueca.

ZOMIG e **ZOMIG OD** são eficazes na enxaqueca, com ou sem aura, e na enxaqueca associada à menstruação. A eficácia de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** não é afetada pelo sexo, duração da crise, náusea antes do tratamento e uso concomitante de medicamentos profiláticos comuns para enxaqueca.

Uso em crianças

A eficácia de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** não foi estabelecida em estudo clínico placebo-controlado com pacientes de 12 a 17 anos de idade. O perfil e a frequência das reações adversas são consistentes com o uso de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em adultos.

A eficácia e a segurança de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos não foram avaliadas.

Pacientes idosos

A segurança e a eficácia de **ZOMIG** e **ZOMIG OD** em indivíduos com idade acima de 65 anos não foram sistematicamente avaliadas.

Pacientes com insuficiência hepática

Embora o metabolismo em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada seja reduzido (ver item “**3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas**”), não é necessário o ajuste da dose. Entretanto, para pacientes com insuficiência hepática grave é recomendada uma dose máxima de 5 mg em 24 horas.

Pacientes com insuficiência renal

Não há necessidade de ajustar a dose (ver item “**3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas**”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

ZOMIG e **ZOMIG OD** são bem tolerados. As reações adversas são tipicamente leves a moderadas, transitórias, não graves e resolvem-se espontaneamente sem tratamento adicional.

As possíveis reações adversas tendem a ocorrer dentro de 4 horas após a administração e não são mais frequentes após administração repetida.

As seguintes reações adversas foram relatadas após administração com a zolmitriptana:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): anormalidades ou distúrbios da sensação; vertigem; dor de cabeça; hiperestesia; parestesia; sonolência; sensação de calor; palpitações; dor abdominal; boca seca; náusea; vômito; disfagia; fraqueza muscular; mialgia; astenia; perda de peso, aperto, dor ou pressão na garganta, pescoço, membros ou tórax.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): taquicardia; aumentos transitórios da pressão sanguínea sistêmica; poliúria e aumento da frequência urinária.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): reações de anafilaxia/anafilactoides; reações de hipersensibilidade; angioedema e urticária.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): angina pectoris; vasoespasmo coronário; infarto do miocárdio, diarreia com sangue; infarto ou necrose gastrointestinal; eventos gastrointestinais isquêmicos; colites isquêmicas; infarto esplênico e urgência urinária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Voluntários que receberam doses orais únicas de 50 mg geralmente apresentaram sedação.

A meia-vida de eliminação da administração da zolmitriptana é de aproximadamente 3 horas (ver item “**3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas**”) e, portanto, o monitoramento dos pacientes após a ocorrência de superdose com **ZOMIG** e **ZOMIG OD** deve continuar por pelo menos 15 horas ou enquanto persistirem os sintomas ou sinais.

Não há antídoto específico para a zolmitriptana. Nos casos graves de intoxicação, recomenda-se procedimentos de terapia intensiva, incluindo estabelecimento e manutenção de vias aéreas desobstruídas, oxigenação e ventilação adequadas, monitoração e suporte do sistema cardiovascular.

O efeito da hemodiálise ou diálise peritoneal sobre as concentrações séricas de zolmitriptana é desconhecido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.8610.0010

Farm. Resp.: Marcelo Mesquita – CRF/SP nº 31.885

ZOMIG

Fabricado por: Farmaceutici Formenti S.p.A, Via di Vittorio 2, Origgio, Itália

Importado por: Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar - São Paulo - SP

CNPJ. 10.555.143/0001-13

ZOMIG OD

Fabricado por: Anesta LLC (a wholly owned company by Cephalon Inc.) – Salt Lake City – EUA

Embalado por: Farmaceutici Formenti S.p.A, Via di Vittorio 2, Origgio, Itália

Importado por: Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar - São Paulo - SP

CNPJ. 10.555.143/0001-13

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/06/2021.

V5 - R0621





Anexo B - Histórico de Alteração da Bula

Página 1 de 1

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	ZOMIG - NA ZOMIG OD - 09/06/2021	ZOMIG - NA ZOMIG OD - 2222552218	ZOMIG - NA ZOMIG OD - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	ZOMIG - NA ZOMIG OD - 09/06/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 2,5 MG COM ORODISPER CT BL AL LAMIN DESTAC X 2
10/12/2020	4369113207	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	1- 20/05/2020 2- 15/07/2020 3- 18/11/2020	1- 1580482/20-8 2- 2289762/20-3 3- 4063763/20-8	1- Inclusão de local de embalagem primária (ZOMIG) 2- Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional (ZOMIG) 3- Inclusão de local de embalagem secundária (ZOMIG OD)	1- 20/05/2020 2- 15/07/2020 3- 18/11/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 2,5 MG COM ORODISPER CT BL AL LAMIN DESTAC X 2
18/07/2019	0626509/19-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 2,5 MG COM ORODISPER CT BL AL LAMIN DESTAC X 2
17/05/2019	0441225/19-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Advertências e Precauções - Cuidados de Conservação - Reações Adversas	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 2,5 MG COM ORODISPER CT BL AL LAMIN DESTAC X 2
18/06/2018	0487838/18-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2017	2286736/17-8	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	05/03/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	2,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 2 2,5 MG COM ORODISPER CT BL AL LAMIN DESTAC X 2