

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolmitriptan STADA 2,5 mg tabletti

Zolmitriptan STADA 5 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tsolmitriptaani

Yksi 2,5 mg:n tabletti sisältää 2,5 mg tsolmitriptaania.

Yksi 5 mg:n tabletti sisältää 5 mg tsolmitriptaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Zolmitriptan Stada -tabletti on pyöreä, litteä, valkoinen, viistoreunainen tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Auran kanssa tai ilman auraa esiintyvän migreenipäänsäryn akuutti hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun annos Zolmitriptan Stada -tabletteja migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zolmitriptan Stada -tabletit kannattaa ottaa mahdollisimman aikaisin migreenipäänsäryn alettua, mutta ne ovat tehokkaita myös myöhemmässä vaiheessa otettuna.

Jos migreenin oireet uusiutuvat 24 tunnin aikana alkuvasteen jälkeen, voidaan ottaa toinen annos. Jos toinen annos on tarpeen, sen saa ottaa vasta, kun edellisestä annoksesta on kulunut kaksi tuntia. Jos potilas ei saa vastetta ensimmäisestä annoksesta, on epätodennäköistä, että toisesta annoksesta olisi hyötyä samaan kohtaukseen.

Jos potilas ei saa riittävää lievitystä 2,5 mg:n annoksilla, seuraaviin kohtauksiin voidaan harkita 5 mg:n Zolmitriptan Stada -annoksia.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 10 mg:aa. 24 tunnin aikana ei saa ottaa enempää kuin kaksi Zolmitriptan Stada -annosta.

Zolmitriptan Stada -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi migreenin ennaltaehkäisyyn.

##### *Pediatriset potilaat*

##### Lapset (alle 12-vuotiaat)

Tsolmitriptaani-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla. Zolmitriptan Stada -valmisteen käyttöä ei siksi suositella lapsille.

### Nuoret (12-17-vuotiaat)

12-17-vuotiailla potilailla tehdyssä lumelääke-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaani-tablettien tehoa ei voitu osoittaa. Zolmitriptan Stada -tablettien käyttöä ei siksi suositella nuorille.

### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Tsolmitriptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole tutkittu. Zolmitriptan Stada -valmisteen käyttöä ei siksi suositella iäkkäille.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tsolmitriptaanin metabolia on hidastunut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan enimmäisannoksena 5 mg vuorokaudessa. Annoksen sovittaminen ei kuitenkaan ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen sovittamista ei tarvita potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 15 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Yhteisvaikutukset, jotka vaativat annoksen sovittamista (ks. kohta 4.5)*

MAO-A:n estäjä käyttäville potilaille suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg. Simetidiiniä käyttäville potilaille suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania. Eräitä CYP 1A2:n estäjiä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia) käyttäville potilaille suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania.

### Antotapa

Tabletit on nieltävä kokonaisina ja veden kera.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mentolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio ja lievä, hoitamaton hypertensio.

Tämän ryhmän yhdisteiden (5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistit) käyttöön voi liittyä sepelvaltimospasmeja, minkä vuoksi potilaat, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus, on jätetty kliinisten tutkimusten ulkopuolelle. Zolmitriptan Stada -valmistetta ei siksi pidä antaa potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti tai joilla on iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimospasmi (Prinzmetal-angina), perifeerinen verisuonisairaus tai potilaille, joilla on iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia oireita tai löydöksiä.

Ergotamiinin, ergotamiinijohdosten (mukaan lukien metysergidi), sumatriptaanin, naratriptaanin ja muiden 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaanin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Tsolmitriptaania ei pidä antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivoverenkierron sairaus (CVA) tai ohimenevä iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Tsolmitriptaani on vasta-aiheista potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tsolmitriptaania saa käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on selvä. Ennen kuin mikä tahansa akuutti migreenihoito aloitetaan päänsärkypotilaille, joilla ei ole aiemmin todettu migreeniä, ja migreenipotilaille, joilla esiintyy epätyypillisiä oireita, on noudatettava varovaisuutta, jotta muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat suljetaan pois. Tsolmitriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi

hemiplegisessä, basilaarisessa tai oftalmoplegisessä migreenissä. 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu ilmenneen aivohalvauksia ja muita aivoverisuoniperäisiä häiriöitä. On huomattava, että migreenipotilla on riski saada tiettyjä aivoverisuoni-peräisiä häiriöitä.

Potilaiden, joilla on oireinen Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymä tai rytmihäiriöitä, joihin liittyy muu ylimääräinen johtoratahäiriö sydämessä, ei pidä käyttää tsolmitriptaania.

Tsolmitriptaania, kuten muidenkin 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien, käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen hyvin harvoissa tapauksissa sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarktia. Tsolmitriptaania ei saa antaa ennen kardiovaskulaarista arviointia potilailla, joilla on iskeemisen sydänsairauden riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, sokeritauti, perinnöllisyys, ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota on kiinnitettävä postmenopausaalisiiin naisiin ja yli 40-vuotiaisiin miehiin, joilla on näitä riskitekijöitä. Kardiovaskulaaririskin arviointi ei kuitenkaan välttämättä tunnista kaikkia potilaita, joilla on sydänsairaus, ja hyvin harvoin on kardiovaskulaarisesti terveille potilailla ilmaantunut vakava sydäntapahtuma.

Kuten muidenkin 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien käytön yhteydessä, on tsolmitriptaania annon jälkeen raportoitu ilmenneen painon, puristuksen tai kiristyksen tunnetta rintakehässä (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydänsairauden oireita ilmenee, tsolmitriptaania antoa ei pidä jatkaa ennen kuin tarkoituksenmukainen lääketieteellinen arviointi on suoritettu.

Kuten muillakin 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisteilla, ohimenevää verenpaineen nousua on todettu potilailla, joilla on ollut tiedossa verenpainetauti sekä potilailla, joilla ei ole ollut hypertensioanamneesia; nämä verenpaineen nousut ovat vain hyvin harvoin liittyneet mihinkään kliinisesti merkitsevään tapahtumaan. Suositeltua tsolmitriptaaniannosta ei pidä ylittää.

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, jos triptaanien kanssa käytetään rohdosvalmistetta mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*).

Serotoniinioireyhtymää (muutokset psyykkisessä tilassa, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti triptaaneja ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI). Reaktiot voivat olla vakavia. Jos tsolmitriptaania ja SSRI:n tai SNRI:n samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, kehoitetaan potilaan voimien asianmukaiseen tarkkailuun, erityisesti hoidon alussa, annosnostojen yhteydessä tai lisääessä jokin muu serotonerginen lääke (ks. kohta 4.5).

Minkä tahansa päänsärkyväkseen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Mikäli tällaista esiintyy tai epäillään, potilasta on kehoitettava ottamaan lääkäriin yhteyttä ja lääke on keskeytettävä. Lääkkeiden liikakäytöstä johtuvaa päänsärkyä on epäiltävä potilailla, joilla on jatkuvaa tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta (tai johtuen) päänsärkyväkseen säännöllisestä käytöstä.

#### Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty kofeiinilla, ergotamiinilla, dihydroergotamiinilla, parasetamolilla, metoklopramidilla, pitsotifeenilla, fluoksetiinilla, rifampisiinilla sekä propranololilla eikä niiden havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä eroja tsolmitriptaania tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Terveille koehenkilöille tehtyjen tutkimusten mukaan tsolmitriptaania ja ergotamiinin välillä ei ole farmakokineettisesti tai kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Lisääntynyt sepelvaltimospasmin riski on kuitenkin teoreettisesti mahdollinen ja niiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen kehoitetaan odottamaan vähintään 24 tuntia ennen

tsolmitriptaaniin nauttimista. Sitä vastoin tsolmitriptaaniin käytön jälkeen kehoitetaan odottamaan ainakin kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteiden nauttimista (ks. kohta 4.3).

Moklobemidin, spesifisen MAO-A:n estäjän, käytön jälkeen tsolmitriptaaniin AUC-arvo suureni hieman (26 %) ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo kolminkertaistui. Tämän vuoksi MAO-A:n estäjiä käyttäville potilaille suositellaan korkeintaan 5 mg tsolmitriptaania vuorokaudessa. Valmisteita ei pitäisi käyttää yhdessä, jos moklobemidia annetaan enemmän kuin 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Simetidiinin, yleisen P450-inhibiittorin, käytön jälkeen tsolmitriptaaniin puoliintumisaika suureni 44 % ja AUC-arvo 48 %. Lisäksi sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin (183C91) puoliintumisaika sekä AUC-arvo kaksinkertaistuivat. Simetidiiniä käyttäville potilaille suositellaan enimmäisannokseksi 5 mg tsolmitriptaania 24 tunnin aikana. Yleiseen yhteisvaikutusprofiiliin perustuen ei yhteisvaikutuksia spesifisten CYP 1A2:n estäjien kanssa voida sulkea pois. Siksi samaa annosten vähentämistä suositellaan tämäntyyppisten yhdisteiden kuten fluvoksamiinin ja kinolonien (esim. siprofloksasiini) kanssa.

Selegiliinillä (MAO-B:n estäjä) ja fluoksetiinilla (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SSRI) ei ollut farmakokineettistä yhteisvaikutusta tsolmitriptaaniin kanssa. Esille on kuitenkin tullut raportteja siitä, että potilaat ovat saaneet serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita (muutokset psyykkisessä tilassa, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) käytettyään samanaikaisesti selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI) ja triptaaneja (ks. kohta 4.4). Kuten muutkin 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistit tsolmitriptaani voi hidastaa muiden lääkeaineiden imeytymistä.

Muiden 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien samanaikaista käyttöä 24 tunnin sisällä tsolmitriptaanihoidosta pitää välttää. Samoin pitää välttää tsolmitriptaaniin käyttöä 24 tunnin sisällä muiden 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien käytöstä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteiden turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Kokeelliset eläintutkimukset eivät viittaa suoriin teratogeenisiin vaikutuksiin. Eräät embryotoksisuustutkimusten tulokset viittaavat kuitenkin alkion heikentyneeseen elinkelpoisuuteen. Tsolmitriptaaniin käyttöä on harkittava vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

##### Imetys

Tutkimukset ovat osoittaneet, että tsolmitriptaani erittyy imettävien eläinten maitoon. Tsolmitriptaaniin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tsolmitriptaania imettäville naisille. Lapsen altistusta on vähennettävä välttämällä imetystä 24 tunnin ajan hoidon jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Psykometrisissä testeissä ei ollut merkittävää suorituskyvyn heikkenemistä pienellä ryhmällä terveitä henkilöitä enintään 20 mg:n suuruisilla tsolmitriptaaniannoksilla. Varovaisuutta suositellaan potilaille, jotka suorittavat tarkkuutta vaativia tehtäviä (esim. autolla-ajo tai koneiden käyttö), koska uneliaisuutta ja muita oireita voi esiintyä migreenikohtauksen aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Mahdolliset haittavaikutukset ovat tyypillisesti ohimeneviä. Ne ilmenevät yleensä neljän tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, ne eivät ole tavallisempia lääkettä toistuvasti käytettäessä ja ne häviävät itsestään ilman lisähoitoa.

Haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tsolmitriptaanin annon jälkeen:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot
<b>Hermosto</b>	Yleinen	Aistipoikkeamat ja -häiriöt Huimaus Päänsärky Hyperestesia Parestesia Uneliaisuus Lämmöntunne
<b>Sydän</b>	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Takykardia
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti Angina pectoris Sepelvaltimospasmi
<b>Verisuonisto</b>	Melko harvinainen	Verenpaineen lievä kohoaminen Ohimenevä systeemisen verenpaineen kohoaminen
<b>Ruuan sulatuselimistö</b>	Yleinen	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen Nielemisshäiriö
	Hyvin harvinainen	Iskemia tai infarkti (esim. suolistoiskemia, suoli-infarkti, pernaifarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Lihashyökkäys Lihassärky
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Melko harvinainen	Polyuria Tihentynyt virtsaamistarve
	Hyvin harvinainen	Virtsaamispakko
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Voimattomuus Painon, ahtauden tai puristuksen tunne kurkussa, kaulassa, raajoissa tai rinnassa

Jotkin oireet voivat olla osa migreenikohtausta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

Vapaaehtoiset koehenkilöt, jotka saivat yhden 50 mg tabletin suun kautta, tunsivat yleensä väsymystä.

Tsolmitriptaaniin eliminaation puoliintumisaika on 2,5-3 tuntia (ks. kohta 5.2), ja siksi potilaiden seuranta tsolmitriptaani-tablettien yliannostuksen jälkeen on jatkettava vähintään 15 tuntia tai niin kauan kuin oireet ja löydökset jatkuvat.

Tsolmitriptaanille ei ole spesifiä antidoottia. Vaikeissa myrkytyksissä suositellaan tehohoitoa, jossa potilaan hengitystiet pidetään vapaina, varmistetaan riittävä hapetus ja ventilaatio sekä monitoroidaan ja tuetaan sydämen ja verenkierron toimintaa.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksesta seerumin tsolmitriptaanipitoisuuteen ei ole tietoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset 5HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistit  
ATC-luokitus: N02CC03

#### Vaikutusmekanismi

Tsolmitriptaani on osoittautunut selektiiviseksi agonistiksi 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoreille, jotka välittävät verisuonien supistumista. Tsolmitriptaanilla on voimakas affiniteetti ihmisen rekombinantti 5HT<sub>1B</sub>- ja 5HT<sub>1D</sub>-reseptoreihin ja vähäinen affiniteetti 5HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin. Tsolmitriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia tai farmakologista aktiivisuutta muihin 5HT-reseptorien alatyyppeihin (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) tai adrenergisiin, histamiini-, muskariini- tai dopamiinireseptoreihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa tsolmitriptaaniin anto aiheuttaa vasokonstriktion arteria karotiksen verenkierrossa. Lisäksi kokeelliset tutkimukset eläimillä osoittavat, että tsolmitriptaani estää sentraalista ja perifeeristä kolmoishermon aktiivisuutta estämällä neuropeptidien vapautumista (kalsitoniniin geeniin liittyvä peptidi (CGRP), vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi (VIP) ja substanssi P).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksen alku on ilmeinen ensimmäisestä tunnista eteenpäin ja teho päänsärkyyn sekä muihin migreenin oireisiin kuten pahoinvointiin, valo- ja ääniherkkyyteen havaitaan lisääntyvästi 2 ja 4 tunnin välillä.

Tsolmitriptaani on yhtä tehokas auralliseen tai aurattomaan migreeniin sekä kuukautiskiertyön liittyvään migreeniin. Auran aikana otetun tsolmitriptaaniin ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi tsolmitriptaani on otettava migreenin päänsärkyvaiheessa.

#### Pediatriset potilaat

696:lla migreeniä sairastavalla nuorella tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaani-tablettien paremmuutta ja tehoa annoksilla 2.5 mg, 5 mg ja 10 mg lumelääkkeeseen verrattuna ei voitu osoittaa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja hyvin (vähintään 64 %) suun kautta annon jälkeen. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus kantayhdisteellä on noin 40 %.

Tsolmitriptaanilla on aktiivinen metaboliitti (N-desmetyylimetaboliitti), joka on myös 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisti ja eläinmalleissa teholtaan 2-6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden.

Yksittäiset annokset tsolmitriptaania ja sen aktiivista metaboliittia, N-desmetyyli-metaboliittia, tuottavat terveiden ihmisten verenkiertoon annoksesta riippuvaiset AUC- ja huippupitoisuusarvot annosalueella 2,5-50 mg. Tsolmitriptaanin imeytyminen on nopeaa. Terveiden vapaaehtoisten plasman tsolmitriptaanipitoisuus nousee tunnissa 75 %:iin huippupitoisuudesta ja pysyy sen jälkeen suunnilleen tuolla tasolla 4-5 tuntia annon jälkeen.

Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaanin imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei osoittautunut kumuloituvan toistuvilla annoksilla.

Tsolmitriptaanin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat alhaisempia migreenikohtauksen aikana ensimmäiset neljä tuntia lääkkeen nauttimisesta verrattuna migreenittömään jaksoon. Tämä viittaa imeytymisen hidastumiseen, mikä vastaa migreenikohtauksen aikana havaittua hidastunutta vatsan tyhjenemistä.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta metaboliittien erittyessä virtsaan. Kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo (plasman ja virtsan päämetaboliitti), N-oksidi- sekä N-desmetyylialanalogit. N-desmetyloitunut metaboliitti on aktiivinen päinvastoin kuin muut. N-desmetyloituneen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kantayhdisteen arvoista, ja siksi sen oletetaan osaltaan lisäävän tsolmitriptaanin terapeuttista vaikutusta. Yli 60 % yksittäisestä oraalista annoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa indolietikkahappo-metaboliittina) ja noin 30 % ulosteisiin pääasiassa muuttumattomana kantayhdisteenä.

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 10 ml/min/kg, josta neljännes on munuaispuhdistumaa. Munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulaarifiltraation nopeus, mikä viittaa renaaliseen tubulaariseen erittymiseen. Jakautumistilavuus laskimoon annon jälkeen on 2,4 l/kg. Tsolmitriptaanin ja N-desmetyylimetaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 25 %). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika tsolmitriptaanilla on 2,5-3 tuntia. Sen metaboliittien puoliintumisaajat ovat samankaltaiset, mikä viittaa siihen, että niiden eliminaatio on muodostumisnopeudesta riippuvainen.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tsolmitriptaanin ja sen kaikkien metaboliittien munuaispuhdistuma vähenee (7-8-kertaisesti) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna terveisiin koehenkilöihin, vaikka kantayhdisteen ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvot olivat vain hieman suurempia (16 ja 35 %) ja puoliintumisaajat pitenivät yhdellä tunnilla 3-3,5 tuntiin. Nämä arvot olivat terveiltä vapaaehtoisilta mitattujen arvojen rajoissa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimus, jossa selvitettiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta tsolmitriptaanin farmakokinetiikkaan, osoitti, että tsolmitriptaanin AUC-arvo suureni 94 % ja huippupitoisuus 50 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo suureni 226 % ja huippupitoisuus 47 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Altistus metaboliiteille,

aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin (183C91) AUC-arvo pieneni 33 % ja huippupitoisuus 44 % potilailla, joilla oli keskivaikkea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo pieneni 82 % ja huippupitoisuus 90 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Terveiden iäkkäiden henkilöiden tsolmitriptaatin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin terveiden nuorten vapaaehtoisten.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kerta-annoksilla ja toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisia vasteita annoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin ihmisen suurimmat altistukset.

*In vitro*- ja *in vivo* -geneettisten toksisuustutkimusten tulokset osoittavat, ettei tsolmitriptaatin genotoksisia vaikutuksia ole odotettavissa kliinisessä käytössä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei löydetty kasvaimia, joilla olisi oleellisesti merkitystä tsolmitriptaatin kliiniseen käyttöön.

Muiden 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien tavoin tsolmitriptaani sitoutuu melaniiniin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (Ph. Eur.)

Maltodekstriini

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni, tyyppi A

Natriumvetykarbonaatti

Sitruunahappo, vedetön

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Sakariinatrium

Magnesiumstearaatti

Mentoli-aromi (maltodekstriini, luontainen mentoli, muunneltu maissitärkkelys)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus.

*Zolmitriptan Stada 2,5 mg tabletti*

Pakkauskoot: 1, 3, 6 ja 18 tablettia.

*Zolmitriptan Stada 5 mg tabletti*



Pakkauskoot: 3, 6 ja 18 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2,5 mg: 27459  
5 mg: 27460

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.6.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.1.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.8.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolmitriptan STADA 2,5 mg tabletter

Zolmitriptan STADA 5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zolmitriptan

Varje 2,5 mg tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan

Varje 5 mg tablett innehåller 5 mg zolmitriptan

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Zolmitriptan Stada tabletter är runda, flata, vita tabletter med fasade kanter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärk vid migrän med eller utan aura.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

2,5 mg är rekommenderad dos för behandling av en migränattack. Det rekommenderas att Zolmitriptan Stada tabletter tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men är effektivt även när tabletterna tas i ett senare skede.

Om migränsymtomen återkommer inom 24 timmar efter ett initialt svar kan en andra dos tas. Vid behov av en andra dos bör man vänta minst 2 timmar.

Om patienten inte får någon effekt av en första dos är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om dosen 2,5 mg inte ger tillräcklig effekt kan dosen 5 mg övervägas för kommande attacker.

Den totala dygnsdosen ska inte överstiga 10 mg. Zolmitriptan Stada ska ej tas mer än 2 gånger under ett dygn.

Zolmitriptan Stada ska ej användas profylaktiskt.

##### *Pediatrik population*

##### Barn (under 12 år)

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan tabletter har ej utvärderats hos pediatrika patienter.

Användning av Zolmitriptan Stada till barn rekommenderas därför inte.

### Ungdomar (12 - 17 år)

Klinisk effekt av zolmitriptan tabletter kunde inte visas i en placebokontrollerad klinisk studie bland ungdomar i åldern 12-17 år. Användning av Zolmitriptan Stada tabletter till ungdomar rekommenderas därför inte.

### *Äldre (över 65 år)*

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan har ej visats hos individer över 65 år. Användning av Zolmitriptan Stada till äldre rekommenderas därför inte.

### *Nedsatt leverfunktion*

Zolmitriptans metabolism är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en högsta dos av 5 mg per dygn. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt 4.3 och 5.2).

### *Interaktioner som kräver dosjustering: (se avsnitt 4.5)*

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg inom 24 timmar. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som tar cimetidin. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som tar specifika CYP 1A2-inhibitorer såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

### Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mentol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Medelsvår till svår hypertoni och mild obehandlad hypertoni.

Klassen 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister har förknippats med spasmer i hjärtats kranskärl och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan rekommenderas därför inte till patienter som haft hjärtinfarkt eller har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetal's angina) eller perifer kärlsjukdom. Detsamma gäller patienter som har symptom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig användning av zolmitriptan tillsammans med ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance understigande 15 ml/min.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Zolmitriptan ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar en patient med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symptom. Zolmitriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra

cerebrovasculära tillstånd har rapporterats för patienter som behandlas med 5HT<sub>1B/1D</sub> agonister. Risk för vissa cerebrovasculära komplikationer kan föreligga hos patienter med migrän.

Zolmitriptan ska ej ges till patienter med symtomgivande Wolff-Parkinson-White-syndrom eller hjärtarytmier associerade med andra överledningsrubbingar.

Liksom med andra 5HT<sub>1B/1D</sub> agonister har koronarkärlspasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. Zolmitriptan bör inte förskrivas till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, ärftliga faktorer) utan att först utreda för existerande hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas för postmenopausala kvinnor och män över 40 år med dessa riskfaktorer. Utvärderingen kan dock inte identifiera alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtproblem uppstått hos patienter utan underliggande hjärtkärlsjukdom.

Som för andra 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister har tyngd-, spännings- eller tryckkänsla i hjärttrakten rapporterats efter behandling med zolmitriptan (se avsnitt 4.8). Om patienten får bröstsmärtor eller symptom som kan tala för ischemisk hjärtsjukdom, bör man ej ta ytterligare doser zolmitriptan förrän lämplig utredning gjorts.

Som för andra 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister har övergående blodtryckshöjning rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa ökningarna varit förknippade med kliniskt signifikanta tillstånd. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska ej överskridas.

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Serotonergt syndrom (som inkluderar förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI). Reaktionerna kan vara allvarliga. Om samtidig behandling med zolmitriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är kliniskt befogat, rekommenderas lämplig observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart, dosökning och tillägg av annan serotonerg behandling (se avsnitt 4.5).

Långvarig behandling med smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation är känd eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk på grund av medicinsk överbehandling bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har utförts med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoxetin, rifampicin och propranolol. Inga kliniskt relevanta skillnader vad gäller de farmakokinetiska egenskaperna för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga tyder inte på några kliniskt relevanta interaktioner mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för spasm i kranskärlen och samtidig tillförsel är därför kontraindicerad. Det bör gå minst 24 timmar efter tillförsel av läkemedel innehållande ergotamin innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter tillförsel av zolmitriptan innan ergotamin-innehållande läkemedel ges (se avsnitt 4.3).

Efter administrering av moklobemid, en specifik MAO-A-hämmare, sågs en liten ökning (26 %) i AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC av den aktiva metaboliten. Därför

rekommenderas högst 5 mg zolmitriptan per dygn till patienter som samtidigt behandlas med MAO-A-hämmare. Dessa läkemedel ska ej ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter tillförsel av cimetidin, en generell P<sub>450</sub>-hämmare, ökade halveringstiden av zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom sågs en tvåfaldig ökning av halveringstiden och AUC för den aktiva metaboliten, N-desmetylm metaboliten (183C91).

Högst 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som samtidigt behandlas med cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika hämmare av CYP 1A2 inte uteslutas och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användande av läkemedel av denna typ – t.ex. fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B-hämmare) och fluoxetin (SSRI) uppvisade inga farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symtom som överensstämmer med serotonergt syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

Som andra 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor-agonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig tillförsel av andra 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör tillförsel av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonister undvikas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid graviditet har inte klarlagts. Utvärderingen av djurstudier har ej visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder på nedsatt livsduglighet hos embryon. Zolmitriptan ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att vinsterna av behandlingen av modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

##### Amning

Djurstudier har visat att zolmitriptan passerar över i modersmjölken. Det finns inga data vad gäller zolmitriptan och passage över i modersmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iakttas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter tablettintag för att minimera exponeringen av barnet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hos en liten grupp friska frivilliga sågs ingen signifikant försämring av prestationsförmågan i psykomotoriska tester där zolmitriptan gavs i doser upp till 20 mg. Försiktighet rekommenderas för patienter som kör bil eller sköter maskiner eftersom trötthet och andra symtom kan uppträda under en migränattack.

#### **4.8 Biverkningar**

Eventuella biverkningar är vanligen övergående, uppträder i regel inom 4 timmar, har inte högre frekvens vid upprepad dosering och försvinner oftast spontant utan åtgärd.

Följande definitioner gäller för frekvensen av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats för zolmitriptan:

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Immunsystemet</b>	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförmimelse; Yrsel; Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värme känsla
<b>Hjärtat</b>	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Myokardinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasm
<b>Blodkärl</b>	Mindre vanliga	Lätt blodtrycksförhöjning; Övergående blodtrycksökningar
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga	Buksmäta; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi
	Mycket sällsynta	Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt), vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Vanliga	Muskelsvaghet; Myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mindre vanliga	Polyuri; Frekventa urinrängningar
	Mycket sällsynta	Akuta urinrängningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	Vanliga	Asteni; Tyngdkänsla, åtstrammingskänsla, smärta eller tryck i strupe, hals, extremiteter eller bröstorg.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Friska individer som fått perorala singeldoser av 50 mg zolmitriptan upplever vanligen sedering.

Halveringstiden för zolmitriptan är 2,5 - 3 timmar (se avsnitt 5.2) varför patienten efter en överdos bör övervakas under åtminstone 15 timmar eller så länge som symptom kvarstår.

Det finns ingen specifik antidot för zolmitriptan. Vid svåra intoxikationer rekommenderas intensivvårdsbehandling, inklusive säkerställande och upprätthållande av öppna luftvägar, säkerställande av syresättning och andning, samt övervakning och understödjande behandling av cirkulationsorganen.

Det är inte känt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationen av zolmitriptan.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotonin (5HT<sub>1</sub>) agonister  
ATC-kod: N02C C03

#### Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5HT<sub>1B/1D</sub> receptorer som medierar vaskulär kontraktion. Zolmitriptan har hög affinitet till humana rekombinanta 5HT<sub>1B</sub> och 5HT<sub>1D</sub> receptorer, men en ringa affinitet till 5HT<sub>1A</sub> receptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet eller farmakologisk aktivitet vad gäller andra 5HT-receptorer av subtyp 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>. Detsamma gäller adrenerga, histaminerga, muskarinerga eller dopaminerga receptorer.

#### Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller ger zolmitriptan vasokonstriktion av arteria carotis. Djurexperimentella studier tyder på att zolmitriptan inhiberar såväl central som perifer aktivitet i trigeminusnerven, genom hämning av neuropeptidfrisättningen (kalcitoninogenrelaterad peptid (CGRP), vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P).

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har effekt påvisats efter en timme. Efter 2 till 4 timmar ökar effekten mot huvudvärk och andra migränsymtom, såsom illamående, fotosensitivitet och ljudkänslighet.

Zolmitriptan har jämförbar effekt vid behandling av migrän, såväl med som utan aura, samt vid migrän i samband med menstruation. Det har ej visats att zolmitriptan kan förhindra migränhuvudvärk om tabletterna tas under aurfasen och därför bör zolmitriptan tas under huvudvärksfasen.

#### Pediatrisk population

En kontrollerad klinisk studie med 696 ungdomar med migrän påvisade ingen skillnad mellan zolmitriptan tabletter i doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg och placebo. Klinisk effekt kunde inte bevisas.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Vid peroral användning har zolmitriptan en snabb och god absorption hos människa (minst 64 %) och den absoluta biotillgängligheten av moderssubstanten är cirka 40 %. Det finns en aktiv N-desmetyl

metabolit, som också är en 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonist, och som i djurstudier visat 2 - 6 gånger högre potens än zolmitriptan.

Hos friska försökspersoner som givits singeldoser på 2,5 mg till 50 mg av zolmitriptan visar såväl zolmitriptan som den aktiva metaboliten dosproportionalitet vad gäller AUC och C<sub>max</sub>. Absorptionen av zolmitriptan är snabb. I friska frivilliga uppnås 75 % av C<sub>max</sub> inom 1 timme och plasmakoncentrationen av zolmitriptan kvarstår i stort sett på denna nivå under 4 – 5 timmar efter dosering.

Absorptionen av zolmitriptan påverkas ej av födointag. Det finns inget som tyder på att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad dosering.

Plasmakoncentrationen av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre under de första 4 timmarna efter intag under migränattack jämfört med en migrärfri period, vilket tyder på förlängsammad absorption. Detta kan förklaras av fördröjd magsäckstömning under en migränattack.

### Metabolism och eliminering

Zolmitriptan elimineras till största delen genom metabolisering i levern och metaboliterna utsöndras därefter via urinen. Det finns tre huvudmetaboliter - indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna av vilka endast den senare är aktiv. Plasmakoncentrationen av N-desmetylm metaboliten är ungefär hälften av moderföreningen, varför den sannolikt bidrar till den kliniska effekten. Mer än 60 % av en singeldos utsöndras via urinen, huvudsakligen som indolättiksyrametaboliten, och cirka 30 % i ometaboliserad form via feces.

Efter intravenös tillförsel är medelvärdet för totalt plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg - cirka en fjärdedel av detta är renalt clearance. Renalt clearance är större än glomerulusfiltrationen vilket tyder på en tubulär sekretion av zolmitriptan. Distributionsvolymen efter intravenös tillförsel av zolmitriptan är cirka 2,4 liter/kg och plasmaproteinbindningen av zolmitriptan och N-desmetylm metaboliten är låg (cirka 25 %). Den genomsnittliga halveringstiden för zolmitriptan är 2,5 – 3 timmar. Halveringstiden för metaboliterna är i samma storleksordning vilket tyder på att deras elimination är begränsad av bildningshastigheten.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Renalt clearance för zolmitriptan och dess metaboliter var nedsatt (7 - 8 gånger jämfört med friska frivilliga) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. AUC för moderförening och aktiv metabolit var dock endast något förhöjd (16 % respektive 35 %) och halveringstiden var förlängd med 1 timme, till 3 - 3,5 timmar, vilket ligger inom den spridning som ses hos friska individer.

#### *Nedsatt leverfunktion*

En studie för att undersöka effekten av leversjukdom på zolmitriptans farmakokinetik visade att AUC och C<sub>max</sub> ökade med 94 % respektive 50 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 226 % respektive 47 % hos patienter med svår leversjukdom jämfört med friska frivilliga. Exponeringen av metaboliter, inklusive den aktiva metaboliten, minskade. För den aktiva metaboliten 183C91, reducerades AUC och C<sub>max</sub> med 33 % respektive 44 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 82 % respektive 90 % hos patienter med svår leversjukdom.

#### *Äldre*

Farmakokinetiken för zolmitriptan hos äldre friska individer liknar den hos yngre friska frivilliga.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier efter singel eller upprepad dosering observerades prekliniska effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.



*In vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier tyder inte på några genotoxiska effekter vid klinisk användning av zolmitriptan.

Inga tumörer, som är relevanta för den kliniska användningen, sågs vid carcinogenicitetsstudier utförda på mus och råtta.

Liksom övriga 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister binds zolmitriptan till melanin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (Ph.Eur)  
Maltodextrin  
Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon typ A  
Natriumvätekarbonat  
Citronsyra, vattenfri  
kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Sackarinnatrium  
Magnesiumstearat  
Mentolarom (maltodextrin, naturlig mentol, modifierad majsstärkelse)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/Aluminium-bliester

*Zolmitriptan Stada 2,5 mg tabletter*

Förpackningsstorlekar: 1, 3, 6 och 18 tabletter

*Zolmitriptan Stada 5 mg tabletter*

Förpackningsstorlekar 3, 6 och 18 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-8  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2,5 mg: 27459

5 mg: 27460

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.6.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 29.1.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.8.2020