

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolmistad 2,5 mg tabletti, suussa hajoava

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tsolmitriptaani.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Zolmistad suussa hajoava 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 Zolmistad-valmistetta migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zolmistad kannattaa ottaa mahdollisimman aikaisin migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas myös myöhemmässä vaiheessa otettuna.

Tablettia ei tarvitse ottaa nesteen kera; tabletti liukenee kielen päällä nopeasti ja se niellään syljen mukana. Tätä lääkemuotoa voidaan käyttää tilanteissa, joissa nesteitä ei ole saatavilla tai halutaan välttää pahoinvointia ja oksentamista, jotka saattavat olla seurauksena otettaessa tabletit nesteen kera. Kuitenkin tsolmitriptaanin imeytymisessä Zolmistad-valmisteesta voi esiintyä viive, mikä saattaa viivästyttää vaikutuksen alkua.

Jos migreenin oireet uusiutuvat 24 tunnin aikana alkuvasteen jälkeen, voidaan ottaa toinen annos. Jos toinen annos on tarpeen, se on otettava 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 riittävästi lievitystä 2,5 mg:n annoksilla, seuraaviin kohtauksiin voidaan harkita 5 mg:n Zolmistad-annoksia.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 10 mg. 24 tunnin aikana ei saa ottaa enempää kuin kaksi Zolmistad-annosta.

Zolmistad-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi migreenin ennaltaehkäisyyn.

#### *Pediatriset potilaat*

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

Tsolmitriptaani-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsipotilailla. Zolmistad-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. Zolmistad-valmisteen käyttöä ei siksi suositella nuorille.

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

Tsolmitriptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole tutkittu. Zolmistad-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 24 tunnin aikana. 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 muiden läikevalmisteiden kanssa, jotka vaativat annoksen sovittamista (ks. kohta 4.5)*

MAO-A:n estäjiä käyttäville potilaille suositeltu enimmäisannos 24 tunnin aikana on 5 mg tsolmitriptaania.

Simetidiiniä käyttäville potilaille suositeltu enimmäisannos 24 tunnin aikana on 5 mg tsolmitriptaania.

Eräitä CYP 1A2:n estäjiä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia) käyttäville potilaille suositeltu enimmäisannos 24 tunnin aikana on 5 mg tsolmitriptaania.

#### Antotapa

Zolmistad-tabletti asetetaan kielelle, jossa se liukenee ja niellään syljen mukana.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mentolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio ja lievä, kontrolloimaton hypertensio.

Tämän ryhmän yhdisteiden (5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistit) käyttöön saattaa liittyä sepelvaltimospasmeja, minkä vuoksi potilaat, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus, on jätetty kliinisten tutkimusten ulkopuolelle. Tsolmitriptaania 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, ergotamiinin johdannaisten (mukaanlukien metysergidin), 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 pitäisi 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 tavallisuudesta poikkeavia oireita, on muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat huolella suljettava pois. Tsolmitriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegisessä, basilaarisessa tai oftalmoplegisessä migreenissä. 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisteja käyttäville potilaille on raportoitu ilmenneen aivohalvauksia ja muita aivoverisuoniperäisiä häiriöitä. On huomattava, että migreenipotilailla 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.

Kuten muillakin 5HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisteilla, hyvin harvoissa tapauksissa on raportoitu ilmenneen sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarktia. Tsolmitriptaania ei pidä antaa ennen kardiovaskulaarista arviointia potilaille, joilla on iskeemisen sydänsairauden riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, sokeritauti, perinnöllisyys, ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota pitää kiinnittää 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 potilaille ilmaantunut vakava sydäntapahtuma.

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

Kuten muillakin 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisteilla, 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 mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita.

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 tsolmitriptaanin ja SSRI:n tai SNRI:n samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, kehoitetaan potilaan voinnin asianmukaiseen tarkkailuun, erityisesti hoidon alussa annostojen yhteydessä tai lisättäessä jokin muu serotonerginen lääke (ks. kohta 4.5).

Minkä tahansa päänsärkyväikkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Mikäli tällaista esiintyy tai epäillään, potilasta on kehoitettava ottamaan lääkäriin yhteyttä ja lääkehoito on keskeytettävä. Lääkkeiden liikakäytöstä johtuvaa päänsärkyä pitää epäillä potilalla, joilla on jatkuvaa tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta (tai johtuen) päänsärkyväikkeen 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 tsolmitriptaaniin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Terveille koehenkilöille tehtyjen tutkimusten mukaan tsolmitriptaaniin 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 valmisteen 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.

Kuten muutkin 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistit tsolmitriptaani voi hidastaa muiden lääkeaineiden imeytymistä.

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### *Raskaus*

Tämän lääkevalmisteen 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); 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>Ruansulatuselimistö</b>	Yleinen	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen Nielemishäiriö
	Hyvin harvinainen	Iskemiat tai infarktit (esim. suolistoiske- mia, suoli-infarkti, pernainfarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Lihasteikkous Lihassärky
<b>Munuaiset ja virtsatiet</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

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 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-valmisteen yliannostuksen jälkeen tulee jatkua vähintään 15 tuntia tai niin kauan kuin oireet ja löydökset jatkuvat.

Tsolmitriptaanille ei ole spesifistä 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-koodi: 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 (kalsitoniinin geeniin liittyvä peptidi (CGRP), vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi (VIP) ja substanssi P).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Konventionaalisilla tsolmitriptaanitableteilla tehdyissä 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, annettuna konventionaalisenä tablettina, on yhtä tehokas auralliseen tai aurattomaan migreeniin sekä kuukautiskiertoon liittyvään migreeniin. Auran aikana otetun tsolmitriptaaniin, annettuna konventionaalisenä tablettina, 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 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja hyvin (vähintään 64 %) konventionaalisen tsolmitriptaanitabletin annon jälkeen. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyöttyosuus kantayhdisteellä on noin 40 %. Tsolmitriptaanilla on aktiivinen metaboliitti (N-desmetyylimetaboliitti), joka on myös 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisti ja eläimille 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. Tsolmitriptaaniin 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 tsolmitriptaaniin imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei osoittautunut kumuloituvan toistuvilla annoksilla.

Tsolmitriptaaniin 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.

Suussa hajoavien tsolmitriptaanitablettien osoitettiin olevan biologisesti samanarvoisia konventionaalisen tabletin kanssa arvioituna tsolmitriptaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin, 183C91:n AUC:n ja C<sub>max</sub>:n perusteella. Kliininen farmakologinen aineisto osoittaa, että suussa hajoavan tabletin tsolmitriptaaniin t<sub>max</sub> (vaihteluväli 0,6–5 tuntia, mediaani 3 tuntia) saavuttamisaika saattaa olla pidempi verrattuna konventionaaliseen tablettiin (vaihteluväli 0,5–3 tuntia, mediaani 1,5 tuntia). Aktiivisen metaboliitin t<sub>max</sub> oli molemmissa lääkemuodoissa sama (mediaani 3 tuntia).

### 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-desmetyylianalgit. N-desmetyloitunut metaboliitti on aktiivinen päinvastoin kuin muut. N-desmetyloituneen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kantayhdisteen arvoista, ja siksi sen oletetaan osaltaan lisäävän tsolmitriptaaniin 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. Tsolmitriptaaniin ja N-desmetyylimetaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 25 %). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika tsolmitriptaanilla on 2,5-3 tuntia. Sen metaboliittien

puoliintumisajat ovat samankaltaiset, mikä viittaa siihen, että niiden eliminaatio on muodostumisnopeudesta riippuvainen.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tsolmitriptaaniin 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 puoliintumisajat pitenivät yhdellä tunnilla 3-3,5 tuntiin. Nämä arvot olivat terveiltä vapaaehtoisilta mitattujen arvojen rajoissa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimus, jossa selvitettiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta tsolmitriptaaniin farmakokinetiikkaan, osoitti että tsolmitriptaaniin 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 vapaaehtoisiin. Altistus metaboliiteille, aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin (183C91) AUC-arvo pieneni 33 % ja huippupitoisuus 44 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo pieneni 82 % ja huippupitoisuus 90 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Terveiden iäkkäiden henkilöiden tsolmitriptaaniin 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 tsolmitriptaaniin genotoksisia vaikutuksia ole odotettavissa kliinisessä käytössä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei löydetty kasvaimia, joilla olisi oleellisesti merkitystä tsolmitriptaaniin 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

Sakariininaatrium

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.

Pakkauskoot: 2, 3, 6, 12 ja 24 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 NUMERO**

27656

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.7.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.1.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.11.2019