

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zomig 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Zomig 5 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg tsolmitriptaania.

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg tsolmitriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg laktoosia.

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

2,5 mg: Pyöreä, kaksoiskupera, keltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty Z-kirjain.

5 mg: Pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty Z-kirjain.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zomig on tarkoitettu vähintään 18-vuotiaille aikuisille auran kanssa tai ilman auraa esiintyvän migreenipäänsäryn akuuttiin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos Zomigia migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zomig-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, se tulee 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 riittävästi lievitystä 2,5 mg:n annoksilla, seuraaviin kohtauksiin voidaan harkita 5 mg:n Zomig-annoksia.

Kokonaisvuorokausiannoksen ei tule ylittää 10 mg. 24 tunnin aikana ei tule ottaa enempää kuin kaksi Zomig-annosta.

Zomigia ei ole tarkoitettu käytettäväksi migreenin ennaltaehkäisyyn.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille (alle 12-vuotiaille)

Tsolmitriptaanitablettien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Zomigin käyttöä ei siksi suositella lapsille.

Käyttö nuorille (12–17-vuotiaille)

Zomig-tablettien tehoa 12–17-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Zomig-tablettien käyttöä ei siksi suositella nuorille.

Erityisryhmät

Käyttö yli 65-vuotiaille potilaille

Tsolmitriptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole varmistettu. Zomigin käyttöä ei siksi suositella iäkkäille.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka vaativat annoksen sovittamista (ks. kohta 4.5)

MAO-A:n estäjiä käyttävien potilaiden suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania.

Simetidiiniä käyttävien potilaiden suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania.

Eräitä CYP 1A2:n estäjiä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloniantibiootteja (esim. siprofloksasiini), käyttävien potilaiden suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio ja lievä, kontrolloimaton hypertensio.

Tämän ryhmän yhdisteiden (5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit) käyttöön saattaa liittyä sepelvaltimo-spasmeja, minkä vuoksi potilaat, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus, on jätetty kliinisten tutkimusten ulkopuolelle. Tsolmitriptaania ei siksi tule 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 metysergidi), sumatriptaanin, naratriptaanin ja muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaanin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tsolmitriptaania tulisi 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 muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat huolella suljettava pois. Tsolmitriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegisessä, basilaarisessa tai oftalmoplegisessä migreenissä. 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisteja käyttäville potilaille on raportoitu ilmenneen aivohalvauksia ja muita aivoverisuoniperäisiä häiriöitä. On huomattava, että migreenipotilailla on riski saada tiettyjä aivoverisuoniperäisiä häiriöitä.

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

Zomigin, kuten muidenkin 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien, käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen hyvin harvoissa tapauksissa sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarktia. Tsolmitriptaania ei tule antaa ennen kardiovaskulaarista arviointia potilaille, joilla on iskeemisen sydänsairauden riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, sokeritauti, perinnöllisyys, ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota tulee 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_{1B/1D}-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 tule jatkaa ennen kuin tarkoituksenmukainen lääketieteellinen arviointi on suoritettu.

Kuten muillakin 5HT_{1B/1D}-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 tule ylittää.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu, kun triptaaneja on käytetty yhdessä serotoninergisten lääkkeiden kanssa, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin

takaisinoton estäjät (SNRI). Serotoniinisyndrooma voi olla hengenvaarallinen tila ja se on todennäköinen, jos (serotoninergista valmistetta käytettäessä) havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus (nykimäkouristus)
- indusoitu klonus tai silmän klonus, johon liittyy kiihtyneisyys tai runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sekä indusoitu tai silmän klonus.

Jos Zomig -valmisteen ja SSRI- tai SNRI-lääkkeen samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee potilasta tarkkailla huolellisesti etenkin hoitoa aloittaessa ja annostusta nostettaessa (ks. kohta 4.5).

Oireet paranevat yleensä nopeasti, kun serotoninerigisten lääkkeiden käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Minkä tahansa päänsärkylääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Mikäli tällaista esiintyy tai epäillään, potilasta tulee kehottaa ottamaan lääkäriin yhteyttä ja lääkitys tulee keskeyttää. Lääkkeiden liikakäytöstä johtuvaa päänsärkyä tulee epäillä potilailla, joilla on jatkuva tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta (tai johtuen) päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 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-aiheinen. 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 aktiivin metaboliitin AUC-arvo kolminkertaistui. Tämän vuoksi MAO-A:n estäjiä käyttäville potilaille suositellaan korkeintaan 5 mg tsolmitriptaania vuorokaudessa. Valmisteita ei tulisi käyttää yhdessä, jos moklobemidia annetaan enemmän kuin 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Simetidiiniin, yleisen P450-inhibiittorin, käytön jälkeen tsolmitriptaaniin puoliintumisaika suureni 44 % ja AUC-arvo 48 %. Lisäksi sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaaniin 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 tsolmitriptaanin 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).

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

Kuten muutkin 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit tsolmitriptaani voi hidastaa muiden lääkeaineiden imeytymistä.

Muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikaista käyttöä 24 tunnin sisällä tsolmitriptaanihoidosta tulee välttää. Samoin tulee välttää tsolmitriptaanin käyttöä 24 tunnin sisällä muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien käytöstä.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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 elinelpoisuuteen. Tsolmitriptaanin käyttöä tulisi harkita vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zomig-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10); melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100); harvinainen (> 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:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot
Hermosto	Yleinen	Aistipoikkeamat ja -häiriöt Huimaus Päänsärky Hyperestesia Parestesia Uneliaisuus Lämmöntunne
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Takykardia
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti Angina pectoris Sepelvaltimospasmi
Verisuonisto	Melko harvinainen	Verenpaineen lievä kohoaminen Ohimenevä systeemisen verenpaineen kohoaminen
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen Nielämishäiriö
	Hyvin harvinainen	Iskemiat tai infarkit (esim. suolistoiskeutia, suoli-infarkti, pernaifarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashyökkös Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Polyuria Tihentynyt virtsaamistarve
	Hyvin harvinainen	Virtsaamispakko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus Painon, ahtauden, kivun 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-haittasuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55

4.9 Yliannostus

Sedaatio oli yleistä, kun vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin yksi 50 mg:n tsolmitriptaaniannos suun kautta.

Tsolmitriptaanin eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia (ks. kohta 5.2), ja siksi potilaiden seuranta tsolmitriptaanin yliannostuksen jälkeen tulee jatkua 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

Farmokoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC03

Vaikutusmekanismi

Tsolmitriptaani on osoittautunut selektiiviseksi agonistiksi 5HT_{1B/1D}-reseptoreille, jotka välittävät verisuonien supistumista. Tsolmitriptaanilla on voimakas affiniteetti ihmisen rekombinantti 5HT_{1B}- ja 5HT_{1D}-reseptoreihin ja vähäinen affiniteetti 5HT_{1A}-reseptoreihin. Tsolmitriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia tai farmakologista aktiivisuutta muihin 5HT-reseptorien alatyyppeihin (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) tai adrenergisiin, histamiini-, muskariini- tai dopamiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa tsolmitriptaanin 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

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 tsolmitriptaanin ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi Zomig tulisi ottaa migreenin päänsärkyvaiheessa.

Pediatriset potilaat

696:lla migreeniä sairastavalla nuorella tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaanitabllettien 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 %) suun kautta annon jälkeen. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus kantayhdisteellä on noin 40 %.

Yksittäiset annokset tsolmitriptaania ja sen aktiivista metaboliittia, N-desmetyyli-metaboliittia, tuottavat terveiden ihmisten verenkiertoon annoksesta riippuvaiset AUC- ja huippupitoisuusarvot annosalueella 2,5–50 mg. Tsolmitriptaani 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 tsolmitriptaani imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei osoittautunut kumuloituvan toistuvilla annoksilla.

Tsolmitriptaani 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.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus laskimoon annon jälkeen on 2,4 l/kg. Tsolmitriptaani ja sen N-desmetyylimetaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 25 %.

Biotransformaatio

Tsolmitriptaani metaboloituminen on CYP1A2-entsyymistä riippuvaista ja sen aktiivinen metaboliitti N-desmetyylitolmitriptaani metaboloituu monoamiinioksidaasi A (MAO-A) -entsyymijärjestelmän välityksellä. Kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo (plasman ja virtsan päämetaboliitti), N-oksidi- sekä N-desmetyylialanalogit. N-desmetyloitunut metaboliitti on aktiivinen päinvastoin kuin muut. N-desmetyylimetaboliitti on myös 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisti ja se on eläinmalleissa teholtaan 2–6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden. N-desmetyloituneen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kantayhdisteen pitoisuudesta, ja siksi sen oletetaan osaltaan lisäävän Zomig-valmisteeseen terapeuttista vaikutusta.

Eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, jonka jälkeen syntyneet metaboliitit erittyvät virtsaan. 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. 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

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 puoliintumisajat pitenevät 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 vapaaehtoisiin. Altistus metaboliiteille, aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaanin 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.

Äkkäät

Terveiden äkkäiden henkilöiden tsolmitriptaanin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin terveiden nuorten vapaaehtoisten.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja kerta-annoksella ja toistuvalla annoksella tehdyissä tutkimuksissa on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

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

Hiiressä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei löydetty kasvaimia, joilla olisi oleellisesti merkitystä tsolmitriptaanin kliiniseen käyttöön.

Muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien tavoin tsolmitriptaani sitoutuu melaniiniin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi
Makrogoli 400 ja 8000
Rautaoksidi (E172; keltainen [2,5 mg tabletti], punainen [5 mg tabletti])
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa: 3, 6, 12 ja 18 tablettia.
Läpipainopakkauksen materiaali on polyamidi Al-PVC/Al.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12827
12828

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zomig 2,5 mg filmdragerade tabletter

Zomig 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan.

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg zolmitriptan.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg laktos.

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

2,5 mg: Rund, bikonvex, gul, filmdragerad tablett märkt med bokstaven Z på ena sidan.

5 mg: Rund, bikonvex, rosa, filmdragerad tablett märkt med bokstaven Z på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zomig är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre för akut behandling av migränhuvudvärk med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zomig tabletter för behandling av en migränattack är 2,5 mg. Det är rekommenderat att Zomig tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men det 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. Om en andra dos krävs, bör den inte tas inom 2 timmar efter den initiala dosen. Om patienten inte svarar på den första dosen är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om en patient inte får tillfredsställande lindring med dosen 2,5 mg, kan dosen 5 mg övervägas för kommande attacker.

Den totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. Mer än 2 doser av Zomig får inte tas under en 24-timmarsperiod.

Zomig är inte indicerat för profylax av migrän.

Pediatrisk population

Användning till barn (under 12 år)

Säkerhet och effekt för zolmitriptan tabletter för barn i åldern från födseln upp till 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning av Zomig till barn rekommenderas därför inte.

Ungdomar (12-17 år)

Effekten för Zomig tabletter för barn i åldern 12 till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Användning av Zomig tabletter till ungdomar rekommenderas därför inte.

Särskilda populationer

Patienter över 65 år

Säkerhet och effekt för zolmitriptan hos personer över 65 år har inte fastställts. Användning av Zomig till äldre rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Metaboliseringen av zolmitriptan är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en maximal dos av 5 mg under 24 timmar. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs inte för patienter med kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Interaktioner som kräver dosjustering: (se avsnitt 4.5)

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg under 24 timmar.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar specifika CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Administreringssätt

Tabletterna bör sväljas hela och med vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

Måttlig eller svår hypertoni och lindrig, okontrollerad hypertoni.

Denna substansklass (5HT_{1B/1D}-receptoragonister) har förknippats med koronar vasospasm och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan ska därför inte ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller som har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals angina) eller perifer kärlsjukdom, eller till patienter som har symtom eller tecken konsistenta med ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig administrering av ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister tillsammans med zolmitriptan är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack (TIA) i anamnesen.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Zolmitriptan får endast användas när en tydlig diagnos på migrän har fastställts. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar huvudvärk hos patienter som inte tidigare fått diagnosen migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är inte indicerat vid hemiplegisk migrän, basilarismigrän eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra cerebrovaskulära händelser har rapporterats för patienter som behandlas med 5HT_{1B/1D}-agonister. Det bör noteras att migränpatienter kan riskera att drabbas av vissa cerebrovaskulära händelser.

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med symtomgivande WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White) eller arytmier associerade med andra accessoriska ledningsbanor i hjärtat.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-agonister har koronar vasospasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, hereditet) bör en kardiologisk utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds (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 hjärthändelser förekommit hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister har en känsla av tyngd eller tryck eller en stramande känsla över prekordiet (se avsnitt 4.8) rapporterats efter administrering av zolmitriptan. Om patienten får bröstsmärtor eller symtom som kan tala för ischemisk hjärtsjukdom, bör inte ytterligare doser zolmitriptan tas förrän lämplig medicinsk utredning gjorts.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-agonister har övergående höjning av systemiskt blodtryck rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa ökning av blodtrycket varit förknippade med signifikanta kliniska händelser. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska inte överskridas.

Serotoninsyndrom har rapporterats vid samtidig användning av triptaner och serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Serotoninsyndrom är ett potentiellt livshotande tillstånd och diagnos är trolig när (i närvaro av ett serotonergt läkemedel) något av följande observeras:

- spontan klonus.
- inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- tremor och hyperreflexi.

- hypertoni och kroppstemperatur > 38°C och inducerbar eller okulär klonus.

Om samtidig behandling med Zomig och ett SSRI- eller SNRI-preparat är nödvändig rekommenderas noggrann observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart och dosökningar (se avsnitt 4.5). Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Långvarig behandling med någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation föreligger eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk till följd av överanvändning av läkemedel bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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 farmakokinetiken för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga tyder inte på någon farmakokinetisk eller kliniskt signifikant interaktion mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för koronar vasospasm, och samtidig administrering är därför kontraindicerad. Det bör gå minst 24 timmar efter användning av läkemedel innehållande ergotamin innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter användning 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 %) av AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas ett maximalt intag av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar till patienter som tar en MAO-A-hämmare. Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter administrering av cimetidin, en generell P450-hämmare, ökade halveringstiden för zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom fördubblades halveringstiden och AUC för den aktiva, N-desmetylerade metaboliten (N-desmetylzolmitriptan). En maximal dos av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika CYP1A2-hämmare inte uteslutas, och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användning av föreningar av denna typ, såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B-hämmare) och fluoxetin (SSRI) ledde inte till några farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symptom 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).

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

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig administrering av andra 5HT_{1B/1D}-agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör administrering av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra 5HT_{1B/1D}-agonister undvikas.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts. Utvärderingen av djurstudier har inte visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder dock på nedsatt livsduglighet hos embryon. Administrering av zolmitriptan ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Studier har visat att zolmitriptan passerar över i mjölken hos lakterande djur. Det finns inga data för passage av zolmitriptan till bröstmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iakttagas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter behandling för att minimera exponeringen av barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zomig har ingen eller försumbar effekt 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 utför kvalificerade uppgifter (t.ex. kör bil eller använder 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 efter dosering, ökar inte i frekvens vid upprepad dosering och försvinner spontant utan ytterligare behandling.

Följande definitioner gäller för incidensen av biverkningar:

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats efter administrering av zolmitriptan:

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförmåga; yrsel;

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värmekänsla
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasm
Blodkärl	Mindre vanliga	Lätt blodtrycksförhöjning; Övergående höjning av systemiskt blodtryck
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi
	Mycket sällsynta	Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt), vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet; Myalgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Polyuri; Ökad urineringsfrekvens
	Mycket sällsynta	Akuta urinträngningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni; Tyngdkänsla, åtstrammingskänsla, smärta eller tryck i svalg, 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Frivilliga som fick orala singeldoser av 50 mg zolmitriptan upplevde vanligen sedering.

Elimineringshalveringstiden för zolmitriptan tabletter är 2,5-3 timmar (se avsnitt 5.2) varför monitorering av en patient efter en överdos av zolmitriptan bör fortsätta under åtminstone 15 timmar eller så länge som symtom kvarstår.

Det finns ingen specifik antidot till zolmitriptan. Vid svår intoxikation rekommenderas intensivvårdsbehandling inkluderande säkerställande och upprätthållande av öppna luftvägar, säkerställande av adekvat syresättning och andning, samt monitorering och understödande behandling av hjärt-kärlsystemet.

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 (5-HT₁)-agonister.
ATC-kod: N02CC03

Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5HT_{1B/1D}-receptorer som medierar vaskulär kontraktion. Zolmitriptan har hög affinitet till humana rekombinanta 5HT_{1B}- och 5HT_{1D}-receptorer, men ringa affinitet till 5HT_{1A}-receptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet eller farmakologisk aktivitet vad gäller andra 5HT-receptorsubtyper (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) eller adrenerga, histaminerga, muskarinerga eller dopaminerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller ger administrering av zolmitriptan vasokonstriktion av cirkulationen i arteria carotis. Dessutom tyder djurexperimentella studier på att zolmitriptan hämmar såväl central som perifer aktivitet i trigeminusnerven med hämning av neuropeptidfrisättning (kalcitoningenerelaterad peptid (CGRP), vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P).

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier är effekten påtaglig efter en timme. Därefter ökar effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, fotofobi och fonofobi under 2-4 timmar.

Zolmitriptan har jämförbar effekt vid migrän, såväl med som utan aura, och vid migrän i samband med menstruation. Om zolmitriptan tas under aurafasen har det inte visats att det kan förhindra migränhuvudvärk, och därför ska Zomig tas under huvudvärksfasen av migränattacken.

Pediatrisk population

En kontrollerad klinisk studie med 696 ungdomar med migrän kunde inte visa överlägsenhet hos zolmitriptan tabletter i doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg jämfört med placebo. Effekt kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolmitriptan absorberas snabbt och väl (minst 64 %) efter oral administrering till människa. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av modersubstansen är cirka 40 %.

När zolmitriptan och dess aktiva metabolit, N-desmetylm metaboliten, gavs som singeldos till friska försökspersoner uppvisade de dosproportionalitet vad gäller AUC och C_{max} i dosintervallet 2,5-50 mg. Absorptionen av zolmitriptan är snabb. Hos friska frivilliga uppnås 75 % av C_{max} inom 1 timme, och koncentrationen av zolmitriptan i plasma kvarstår sedan i stort sett på denna nivå under 4-5 timmar efter dosering. Absorptionen av zolmitriptan påverkas inte av födoing. Det finns ingen evidens för att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad dosering.

Plasmakoncentrationen av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre under de första 4 timmarna efter administrering av läkemedlet under en migränattack jämfört med en migränfri period. Detta tyder på fördröjd absorption, vilket är konsistent med den långsammare magsäckstömning som observerats under en migränattack.

Distribution

Distributionsvolymen efter intravenös administrering är 2,4 l/kg. Plasmaproteinbindning av zolmitriptan och N-desmetylm metaboliten är låg (cirka 25 %).

Metabolism

Metabolism av zolmitriptan är beroende av CYP1A2 och den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan metaboliseras via enzymssystemet monoaminoxidas (MAOA). Det finns tre huvudmetaboliter: indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna. Den N-desmetylerade metaboliten är aktiv, medan de övriga inte är det. N-desmetylm metaboliten är också en 5HT_{1B/1D}-receptoragonist och är 2 till 6 gånger så potent, i djurmodeller, som zolmitriptan. Plasmakoncentrationen av N-desmetylm metaboliten är ungefär hälften av den för moderföreningen, varför den därför kan förväntas bidra till Zomigs terapeutiska verkan.

Eliminering

Zolmitriptan elimineras huvudsakligen genom metabolism i levern, följt av utsöndring av metaboliterna i urinen. Mer än 60 % av en oral singeldos utsöndras via urinen (huvudsakligen som indolättiksyrametaboliten) och cirka 30 % i feces, främst såsom oförändrad moderförening.

Efter intravenös administrering är medelvärde för totalt plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg, varav en fjärdedel är renal clearance. Renal clearance är större än glomerulusfiltrationen vilket tyder på en tubulär sekretion. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för zolmitriptan är 2,5-3 timmar. Halveringstiderna för metaboliterna är likartade, vilket tyder på att deras eliminering begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renal clearance för zolmitriptan och samtliga metaboliter var reducerad (7-8 gånger) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. AUC för moderföreningen och den aktiva metaboliten var dock endast något förhöjda (16 % respektive 35 %) och halveringstiden var förlängd med 1 timme, till 3-3,5 timmar. Dessa parametrar ligger inom de intervall som ses hos friska individer.

Nedsatt leverfunktion

En studie för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på zolmitriptans farmakokinetik visade att AUC och C_{max} ökade med 94 % respektive 50 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och

med 226 % respektive 47 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. Exponeringen för metaboliterna, inklusive den aktiva metaboliten, minskade. För den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan reducerades AUC och C_{max} med 33 % respektive 44 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 82 % respektive 90 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier efter singeldos eller upprepad dos sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Fynd vid gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* visar att gentoxiska effekter av zolmitriptan inte ska förväntas vid de förhållanden som råder vid klinisk användning.

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

Liksom övriga 5HT_{1B/1D}-receptoragonister binds zolmitriptan till melanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Magnesiumstearat
Hypromellos
Makrogol (400 och 8 000)
Järnoxid (E172: gul – 2,5 mg tablett, röd – 5,0 mg tablett)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter med i blisterförpackningar innehållande: 3, 6, 12 eller 18 tabletter. Blisterkartorna består av polyamid Al-PVC/Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12827
12828

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.7.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.06.2022