

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zomig Nasal 2,5 mg/annos nenäsumute, liuos
Zomig Nasal 5 mg/annos nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zomig Nasal 2,5 mg/annos nenäsumute sisältää tsolmitriptaania 25 mg/ml vastaten 2,5 mg tsolmitriptaania/annos.

Zomig Nasal 5 mg/annos nenäsumute sisältää tsolmitriptaania 50 mg/ml vastaten 5 mg tsolmitriptaania/annos.

Puskuroidun liuoksen pH on 5.0.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos

Kirkas, väritön tai keltainen liuos. Liuos on kerta-annosnenäsumuttimen sisällä olevassa lasipullossa.

Nenäsumute on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zomig Nasal on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille auran kanssa tai ilman auraa esiintyvän migreenipäänsäryn akuuttiin hoitoon ja aikuisille sarjoittaisen päänsäryn akuuttiin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Migreenin hoito

Aikuiset

Suosittelun annos Zomig Nasalia migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg tai 5 mg.

Jos 2,5 mg:n annos ei aikaansaa oireiden häviämistä, saattaa 5 mg:n annos olla tehokas myöhemmissä kohtauksissa. Zomig Nasal kannattaa ottaa mahdollisimman aikaisin migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas myös myöhemmässä vaiheessa otettuna.

Nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Suosittelun annos Zomig Nasal-nenäsumutetta migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg tai 5 mg. Jos 2,5 mg:n annos ei aikaansaa oireiden häviämistä, saattaa 5 mg:n annos olla tehokas myöhemmissä kohtauksissa. Zomig Nasal kannattaa ottaa mahdollisimman aikaisin migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas 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 vähintään kaksi tuntia. Jos potilas ei saa vastetta ensimmäisestä annoksesta, on epätodennäköistä että toisesta annoksesta olisi hyötyä samaan kohtaukseen. Kokonaisvuorokausiannoksen ei tule ylittää 10 mg. Vuorokauden aikana saa ottaa korkeintaan kaksi 5 mg:n tsolmitriptaaniannosta.

Aikuisille potilaille Zomig Nasal-nenäsumute on vaihtoehto Zomig-tableteille, etenkin jos potilas voi pahoin ja oksentelee migreenikohtauksen aikana. On kuitenkin huomioitava, että samanvahvuisen Zomig-tabletin ja Zomig Nasal-nenäsumutteen teho saattaa olla erilainen (ks. kohta 5.1).

Sarjoittaisen päänsäryn hoito

Suositteltu annos Zomig Nasalia sarjoittaisen päänsäryn kohtaukseen on 5 mg tai 10 mg. Potilaille, joille 5 mg:n annos ei aikaansaa riittävää vaikutusta, saattaa 10 mg:n annos olla tehokas seuraavissa kohtauksissa. Zomig Nasal kannattaa ottaa mahdollisimman aikaisin sarjoittaisen päänsäryn alettua.

Kokonaisvuorokausiannoksen ei tule ylittää 10 mg:aa. Vuorokauden aikana saa ottaa korkeintaan neljä 2,5 mg:n tsolmitriptaaniannosta tai kaksi 5 mg:n tsolmitriptaaniannosta.

Zomig Nasal ei ole tarkoitettu migreenin tai sarjoittaisen päänsäryn ennaltaehkäisyyn.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille (alle 12-vuotiaille)

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

Erityisryhmät

Käyttö yli 65-vuotiaille potilaille

Tsolmitriptaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu yli 65-vuotiailla. Zomig Nasalin 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 keskivaikea 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 yli 15 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annostus käytettäessä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita (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. siprofloksasiinia), käyttävien potilaiden suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 5 mg tsolmitriptaania.

Antotapa

Migreenin hoito

Zomig Nasal annostellaan kerta-annoksena jompaankumpaan sieraimen.

Sarjoittaisen päänsäryn hoito

Sarjoittaisen päänsäryn potilaat saattavat kokea samanpuoleisen sieraimen tukkoisuutta kuin millä puolella päätä päänsärkykin ilmenee. Tällaisessa tapauksessa suositellaan Zomig Nasal-nenäsumutteen antoa vastakkaisen puolen sieraimen.

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 sepelvaltimospasmeja. Siksi iskeemistä sydänsairautta sairastaneet potilaat on suljettu pois kliinisistä tutkimuksista. Tsolmitriptaania ei siksi tule antaa potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti tai joilla on iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimospasmi (Prinzmetal-angina), perifeerinen verisuonisairaus eikä potilaille, joilla on iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia oireita tai löydöksiä.

Ergotamiinin, ergotamiinijohdosten (kuten metysergidi) ja muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaanin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

Tsolmitriptaania ei tule määrätä potilaille, joilla on ollut aivohalvaus (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 migreeni tai sarjoittainen päänsärky on diagnosoitu. Ennen kuin minkä tahansa akuutin päänsäryn hoito aloitetaan potilaille, joilla ei ole aiemmin todettu migreeniä tai sarjoittaista päänsärkyä, ja potilaille, joilla esiintyy epätyypillisiä oireita, on muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat huolella suljettava pois. Tsolmitriptaani ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegisessä, basilaarisessa eikä oftalmoplegisessä migreenissä. 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisteja käyttäville potilaille on raportoitu ilmenneen aivohalvauksia ja muita aivoverisuoniperäisiä häiriöitä. On huomattava, että potilailla on riski saada tiettyjä aivoverisuoniperäisiä häiriöitä.

Potilaiden, joilla on oireinen Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymä tai rytmihäiriö, joka johtuu jostakin muusta ylimääräisestä johtoradasta, ei tule käyttää tsolmitriptaania.

Tsolmitriptaanin, kuten muidenkin 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien, käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen hyvin harvoissa tapauksissa sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarkteja. Tsolmitriptaania ei tule antaa ennen kardiovaskulaarista arviointia potilaille, joilla on iskeemisen sydänsairauden riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, perinnöllinen riski, 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 myös tsolmitriptaanin annon jälkeen on raportoitu ilmenneen painon, puristuksen tai kiristyksen tunnetta rintakehässä (ks. kohta 4.8). Jos

rintakipua tai iskeemisen sydänsairauden oireita ilmenee, tsolmitriptaaniin antoa ei tule jatkaa ennen asianmukaista lääketieteellistä arviointia.

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 $> 38\text{ °C}$ sekä indusoitu tai silmän klonus.
- Jos Zomig Nasal-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 serotoninergisten lääkkeiden käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Minkä tahansa päänsärky-lääkkeen 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 jatkuvaa tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta (tai johtuen) päänsärky-lääkkeiden säännöllisestä käytöstä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Terveillä koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten mukaan tsolmitriptaaniin ja ergotamiinin välillä ei ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Lisääntynyt sepelvaltimospasmin riski on kuitenkin teoreettisesti mahdollinen ja siksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen kehoitetaan potilasta odottamaan vähintään vuorokausi ennen tsolmitriptaaniin ottamista. Sen sijaan tsolmitriptaaniin käytön jälkeen kehoitetaan odottamaan ainakin kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteen ottamista (ks. kohta 4.3).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (tsolmitriptaaniin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan)

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 tulisi käyttää yhdessä, jos moklobemidin annos on suurempi 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 N-desmetyylitsolmitriptaani puoliintumisaika sekä AUC-arvo kaksinkertaistuivat. Simetidiiniä käyttäville potilaille suositellaan enimmäisannokseksi 5 mg tsolmitriptaania vuorokaudessa.

Tsolmitriptaaniin samanaikainen käyttö vahvojen CYP 1A2:n estäjien kanssa saattaa suurentaa tsolmitriptaaniin pitoisuutta plasmassa ja vähentää aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta tsolmitriptaaniannoksen vähentämistä suositellaan, jos potilas käyttää samanaikaisesti tämältyypyisiä yhdisteitä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia).

Selegiliinillä (MAO-B:n estäjä) ja fluoksetiinilla (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SSRI) ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta tsolmitriptaaniin kanssa. Esille on kuitenkin tullut raporteja siitä, että potilaat ovat saaneet serotoniini-oireyhtymän 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, myös tsolmitriptaani, voi hidastaa muiden lääkeaineiden imeytymistä.

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (muiden lääkevalmisteiden vaikutukset tsolmitriptaaniin farmakokinetiikkaan)

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty kofeiinilla, ergotamiinilla, dihydroergotamiinilla, parasetamolilla, metoklopramidilla, pitsotifeenilla, fluoksetiinilla, rifampisiinilla sekä propranololilla. Näiden yhdisteiden käytön ei havaittu aiheuttavan kliinisesti merkitseviä muutoksia tsolmitriptaaniin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Verisuonia supistavan sympatomimeetin, ksylometatsoliinin, ottaminen ennen Zomig Nasalia ei vaikuta tsolmitriptaaniin imeytymiseen eikä muuhun farmakokinetiikkaan.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Yhteisvaikutusprofiilin ei kuitenkaan ole osoitettu olevan erilainen nuorilla.

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 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. Tsolmitriptaaniin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta määrättäessä tsolmitriptaania imettävälle naisille. Imettävän naisen on syytä pidättäytyä imetyksestä 24 tunniksi lääkkeen ottamisen jälkeen, jotta lapsen altistuminen minimoituisi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zomig-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Psykomotorisissa testeissä ei todettu merkittävää suorituskyvyn heikkenemistä pienellä ryhmällä terveitä henkilöitä, jotka käyttivät enintään 20 mg:n suuruisia tsolmitriptaaniannoksia. Varovaisuutta suositellaan potilaille, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita, koska uneliaisuutta ja muita oireita voi esiintyä migreenikohtauksen aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset ovat tyypillisesti ohimeneviä. Ne ilmenevät yleensä neljän tunnin kuluessa annoksesta, ne eivät ole sen yleisempiä 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	Hyvin yleinen	Makuhäiriöt
	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
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenäverenvuoto Epämukava olo nenäontelossa Ei-infektioosi riniitti
Ruuansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen Nielemishäiriö
	Hyvin harvinainen	Iskemiat tai infarkti (esim. suolistoiskemia, suoli-infarkti, pernainfarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihasteikkous Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Polyuria Tihentynyt virtsaamistarve
	Hyvin harvinainen	Virtsaamispakko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		Painon, ahtauden, kivun tai puristuksen tunne kurkussa, kaulassa, raajoissa tai rinnassa

Paikalliset haittavaikutukset olivat annosriippuvaisia.

Jotkin oireet voivat olla osa migreenikohtausta.

Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vakavuus ovat samanlaisia aikuisilla ja nuorilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Tsolmitriptaatin eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi potilaiden seuranta tsolmitriptaatin yliannostuksen jälkeen tulee jatkua vähintään 15 tuntia tai niin kauan kuin oireet ja löydökset jatkuvat.

Tsolmitriptaanille ei ole spesifiä antidootia. 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 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC03

Vaikutusmekanismi

Tsolmitriptaani on tutkimuksissa osoitettu verisuonten supistusta välittävien 5HT_{1B/1D}-reseptorien selektiiviseksi agonistiksi. Tsolmitriptaanilla on voimakas affiniteetti ihmisen rekombinantti 5HT_{1B}- ja 5HT_{1D}-reseptoreihin ja vähäinen affiniteetti 5HT_{1A}-reseptoreihin. Tsolmitriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia eikä farmakologista vaikutusta muihin 5HT-reseptorien alatyyppeihin (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) eikä adrenergisiin, histamiini-, muskariini- eikä dopamiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa tsolmitriptaanin anto aiheuttaa vasokonstriktion kaulavaltimon verenkierrassa. Lisäksi kokeelliset tutkimukset eläimillä osoittavat, että tsolmitriptaani estää sentraalista ja perifeeristä kolmoishermon aktiivisuutta inhiboimalla neuropeptidien vapautumista (kalsitoniinin geeniin liittyvä peptidi (CGRP), vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi (VIP) ja substanssi P).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus on lisääntynyt annostusta nostettaessa (ks. kohta 4.8).

Akuutin migreenin hoito

Runsas 1300 migreenipotilasta käsittävässä tutkimuksessa, jossa annettiin Zomig Nasal nenäsumutetta potilaille 1–3 migreenikohtauksen hoitoon, päänsärky muuttui vaikeasta/keskivaikeasta lieväksi/olemattomaksi 59 %:ssa kohtauksista ja päänsärky oli hävinnyt 26 %:ssa kohtauksista kahden tunnin kuluttua Zomig Nasal 2,5 mg/annos nenäsumutteen ottamisen jälkeen. Vastaavat tulokset käytettäessä Zomig Nasal 5 mg/annos nenäsumutetta olivat 70 % ja 36 % sekä plasebolle 31 % ja 8 %. Tilastollisesti merkitsevä ero vaikutuksen alkamisessa havaittiin 15 minuutin jälkeen (8 %:ssa kohtauksista Zomig Nasal 2,5 mg/annos nenäsumutteella, 11 %:ssa kohtauksista Zomig Nasal 5 mg/annos nenäsumutteella sekä 5 %:ssa kohtauksista plasebolla). Koska suun kautta otettavan ja nenän kautta otettavan valmisteen farmakokineettiset profiilit poikkeavat toisistaan, saattaa 2,5 mg:n nenäsumutteella hoidettavien potilaiden lääkkeestä saama hoitoteho olla riittämätön myöhemmin lääkkeen ottoajankohdan jälkeen verrattuna 2,5 mg:n tablettiin.

Tsolmitriptaani otettuna konventionaalisenä tablettina on yhtä tehokas auralliseen tai aurattomaan migreeniin sekä kuukautiskiertoon liittyvään migreeniin. Auran aikana otettuna tsolmitriptaanitabletti ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi Zomig Nasal tulisi ottaa migreenin päänsärkyvaiheessa.

Nuoret migreenipotilaat

Kaksoissokossa, satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksisuuntaisessa vaihtovuoroisessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 5 mg tsolmitriptaaninenäsumutteen tehoa migreenipäänsäryn akuutihoidossa. Tutkimukseen sisältyi plasebon käyttö joka toisen migreenikohtauksen yhteydessä ja siihen osallistui 171 arviointikelpoista nuorta potilasta, jotka olivat iältään 12–17 vuotta. Yhden tunnin aikana saadun hoitovasteen (määriteltynä migreenipäänsäryn voimakkuuden vähenemisenä vaikeasta keskivaikeaan, lievään tai kivuttomuuteen) ja kahden tunnin aikana saadun hoitovasteen ensisijaisten päätetapahtumien tulokset olivat seuraavat: tsolmitriptaani 58,1 % vs. lumelääke 43,3 % ($p = 0,013$) ja tsolmitriptaani 51,4 % vs. lumelääke 33,1 % ($p = 0,003$). Lisäksi yhden tunnin kuluttua 27,7 % ja kahden tunnin kuluttua 39,2 % tsolmitriptaania saaneista potilaista oli kivuttomia. Vastaavat luvut olivat lumelääkkeellä 10,2 % ja 18,9 % ($p < 0,001$).

Akuutin sarjoittaisen päänsäryn hoito

Kahteen vertailevaan ja kontrolloituun lääketutkimukseen osallistui yhteensä 121 potilasta, joita hoidettiin enintään kolmen sarjoittaisen päänsärkykohtauksen vuoksi. Näiden kahden tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 5 mg:n Zomig Nasal–hoito aikaansai 30 minuutin kuluttua annostelusta tilastollisesti merkitsevän päänsäryn vähenemisen erittäin vaikeasta/vaikeasta/keskivaikeasta lievään/kivuttomaan tilaan 48,3 %:lla potilaista verrattuna 29,5 %:iin plaseboa saaneeseen potilaaseen. Täysin kivuton tila saatiin 34,8 %:lla potilaista verrattuna 19,3 %:iin plaseboa saaneeseen potilaaseen. Vastaavat tulokset 10 mg:n annoksella olivat 63,1 % (hoitovaste) ja 44,0 % (kivuton).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Intranasaalisen annon jälkeen osa tsolmitriptaanista imeytyy suoraan nenänielualueelta. Otettaessa tsolmitriptaani-nenäsuihke on yksilötason farmakokineettinen profiili tyypillisesti kaksihuippuinen 0,5–5 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Mediaaninen T_{max} on noin 2 tuntia. Viisitoista minuuttia tsolmitriptaani-nenäsuihkeen oton jälkeen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden keskimääräinen plasman tsolmitriptaanipitoisuus on 40 % C_{max} -arvosta. Aktiivisen metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaaniin T_{max} -mediaani on hieman suurempi kuin tsolmitriptaanin (noin kolme tuntia annoksella 2,5 mg ja noin viisi tuntia annoksella 5 mg). Tsolmitriptaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa säilyvät 6 tuntia keskimääräisen pitoisuuden ollessa 6 tunnin kohdalla noin 40 % tsolmitriptaanin C_{max} -arvosta ja 60 % aktiivisen metaboliitin C_{max} -arvosta. Vertailtaessa intranasaalisesti (22,4 ng · hr/ml) ja oraalisesti (22,0 ng · hr/ml) annettun tsolmitriptaanin AUC-arvoja 2,5 mg:n vahvuudella todettiin, että intranasaalisesti annetun tsolmitriptaanin hyötyosuus verrattuna oraalisesti annettuun tsolmitriptaaniin oli 102 %.

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja hyvin (vähintään 64 %) suun kautta annon jälkeen. Kantayhdisteen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaanin imeytymiseen. Kumulaatiota ei ilmennyt, kun tsolmitriptaania annettiin toistuvien annosten suun kautta.

Oraalisen annon jälkeen tsolmitriptaanin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat pienempiä migreenikohtauksen aikana ensimmäiset neljä tuntia lääkkeen nauttimisesta verrattuna migreenittömään jaksoon. Tämä viittaa imeytymisen hidastumiseen, mikä sopii siihen, että migreenikohtauksen aikana vatsan tyhjeneminen hidastuu.

Nenäsumutetta ja tavanomaisia tabletteja käytettäessä tsolmitriptaanin ja sen kolmen päämetaboliitin pitoisuudet plasmassa ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Tsolmitriptaanin kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo (plasman ja virtsan päämetaboliitti) sekä N-oksidi- ja N-desmetyylianalogit. N-desmetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen päinvastoin kuin muut. Tsolmitriptaani metaboloituu CYP1A2-entsyymillä välityksellä, jolloin muodostuu N-desmetyylitolmitriptaania joka on myös 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisti, ja se on eläimillä teholtaan 2–6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen MAO-A-entsyymillä välityksellä. N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kantayhdisteen pitoisuudesta, ja siksi sen oletetaan osaltaan lisäävän terapeuttista vaikutusta.

Eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, jonka jälkeen syntyneet metaboliitit erittyvät virtsaan. Yli 60 % yksittäisestä oralisesta 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 neljäsosa on munuaispuhdistumaa. Munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulaarifiltraation nopeus, mikä viittaa renaaliseen tubulaariseen erittymiseen.

Tsolmitriptaanin ja sen aktiivisen metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaanin eliminoituminen vaikuttaa olevan samanlaista sekä oraalisen että intranasaalisen annon jälkeen, tsolmitriptaanin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 3 tuntia. 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 keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna terveisiin koehenkilöihin, vaikka kantayhdisteen ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvot ovat vain hieman suurempia (16 ja 35 %) ja puoliintumisajat pitenevät 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 keskivaikkea 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-desmetyylitolmitriptaaniin 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

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tulokset olivat samanlaiset nuorilla ja aikuisilla. Tsolmitriptaaniin altistus on nuorilla joko sama tai hieman pienempi kuin aikuisilla. Vastaavasti altistuminen aktiiviselle metaboliitille on jonkin verran suurempi. Näillä eroilla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

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* -genotoksisuustutkimusten tulokset osoittavat, että tsolmitriptaaniin kliinisessä käytössä ei ole odotettavissa genotoksisia vaikutuksia.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei todettu kasvaimia, joilla olisi merkitystä tsolmitriptaaniin kliiniseen käyttöön.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo, vedetön
Dinatriumfosfaatti (dihydraatti tai dodekadihydraatti)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2,5 mg/annos nenäsumute: 2 vuotta.

5 mg/annos nenäsumute: 30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Nenäsumutin koostuu kumikorkilla (klooributyylillä) varustetusta lasipullosta (Ph Eur Tyyppi I), annostelijasta ja suojuksesta.

2,5 mg/annos nenäsumute: kerta-annosnenäsumutin, jossa liuosta 0,1 ml. Pakkaus koot 1, 2 ja 6 nenäsumutinta.

5 mg/annos nenäsumute: kerta-annosnenäsumutin, jossa liuosta 0,1 ml. Pakkaus koot 1, 2, 6 tai 18 nenäsumutinta.

Kaikkia pakkaus kokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

17313

17314

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zomig Nasal 2,5 mg/dos nässpray, lösning
Zomig Nasal 5 mg/dos nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zomig Nasal 2,5 mg/dos nässpray innehåller zolmitriptan 25 mg/ml motsvarande 2,5 mg zolmitriptan per dos.

Zomig Nasal 5 mg /dos nässpray innehåller zolmitriptan 50 mg/ml motsvarande 5 mg zolmitriptan per dos.

Lösningen är buffrad till pH 5,0.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.

Klar, färglös till gul lösning. Injektionsflaskor av glas i endosbehållare med nässpraymunstycke.

Nässprayspumpen är endast avsedd för engångsbruk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zomig Nasal är avsett för vuxna och ungdomar 12 år eller äldre för akut behandling av migränhuvudvärk med eller utan aura och för vuxna för akut behandling av Hortons huvudvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av migrän

Vuxna

Den rekommenderade dosen av Zomig Nasal för behandling av en migränattack är 2,5 mg eller 5 mg. För de patienter som inte erhåller tillfredsställande effekt med 2,5 mg kan en dos av 5 mg vara effektiv vid efterföljande attacker. Det är rekommenderat att Zomig Nasal tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men det är även effektivt om sprayen tas i ett senare skede.

Ungdomar (från 12 år)

Den rekommenderade dosen av Zomig Nasal för behandling av en migränattack är 2,5 mg eller 5 mg. För de patienter som inte erhåller tillfredsställande effekt med 2,5 mg kan en dos av 5 mg ge effekt vid kommande attacker. Det är rekommenderat att Zomig Nasal tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men det är även effektivt om sprayen 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. Den totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. Därför ska inte mer än 2 doser zolmitriptan 5 mg tas under en 24-timmarsperiod.

För vuxna patienter är Zomig Nasal ett alternativ till Zomig tabletter och kan vara särskilt lämplig för patienter som lider av illamående eller kräkningar under migränattacken. Det ska dock påpekas att identiska doser av Zomig tabletter och Zomig Nasal inte nödvändigtvis ger identisk effekt (se avsnitt 5.1).

Behandling av Hortons huvudvärk (Cluster Headache)

Den rekommenderade dosen av Zomig Nasal för behandling av en attack av Hortons huvudvärk är 5 mg eller 10 mg. För de patienter som inte erhåller tillfredsställande effekt med 5 mg kan en dos av 10 mg vara effektiv vid kommande attacker. Zomig Nasal bör tas vid första tecknet på Hortons huvudvärk.

Den totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. Därför ska inte mer än 4 doser zolmitriptan 2,5 mg eller 2 doser zolmitriptan 5 mg tas under en 24-timmarsperiod.

Zomig Nasal är inte indicerat för profylax av migrän eller Hortons huvudvärk.

Pediatrisk population

Användning till barn (under 12 år)

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

Särskilda populationer

Användning till patienter över 65 år

Säkerhet och effekt för Zomig Nasal för personer över 65 år har inte fastställts. Användning av Zomig Nasal 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).

Doseringsrekommendationer vid interaktioner (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

Behandling av migrän

Zomig Nasal administreras som en enskild dos i den ena näsborren.

Behandling av Hortons huvudvärk

Patienter med Hortons huvudvärk kan uppleva en blockerad näsborre på samma sida som smärtan. I sådana fall rekommenderas att Zomig Nasal administreras i näsborren kontralateralt mot smärtan.

4.3 Kontraindikationer

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

Måttlig till svår hypertension och lindrig, okontrollerad hypertension.

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 symptom eller tecken konsistenta med ischemisk hjärtsjukdom.

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Zolmitriptan får endast användas när en tydlig diagnos på migrän eller Hortons huvudvärk har fastställts. Liksom vid övrig akut huvudvärksbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar patienter som inte tidigare fått diagnosen migrän eller Hortons huvudvärk, eller patienter med atypiska symptom. Zolmitriptan är inte indicerat för användning 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 patienterna kan riskera att drabbas av vissa cerebrovaskulära händelser.

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med symptomgivande 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 Nasal 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Data från friska frivilliga tyder inte på någon 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 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).

Farmakokinetiska interaktioner (påverkan av zolmitriptan på farmakokinetiken för andra läkemedel)

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 en maximal dos 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.

Samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av zolmitriptan och minska koncentrationen av den aktiva metaboliten. Den kliniska relevansen av detta är inte känd. Dosreduktion av zolmitriptan rekommenderas vid samtidig 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 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).

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

Liksom 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.

Farmakokinetiska interaktioner (påverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken för zolmitriptan)

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.

Absorption och farmakokinetik för zolmitriptan förändras inte av föregående administrering av den sympatomimetiska vasokonstriktorn xylometazolin.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Det finns dock inget som tyder på att en annan interaktionsprofil skulle föreligga hos ungdomar.

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 bröstmjolk hos människa. Försiktighet ska därför iaktas 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 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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	Mycket vanliga	Smakstörningar
	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförmimelse; Yrsel; 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
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Näsblod; Obehagskänsla i näshålan; Icke-infektiös rinit
Magtarmkanalen	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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvagheter; Myalgi
Njuror 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.

Incidensen av lokala biverkningar var dosrelaterad.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

Frekvens, typ och svårighetsgrad för biverkningarna är likartade hos vuxna och ungdomar.

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 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 (kalcitoninrelaterad peptid (CGRP), vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P).

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har andelen patienter med biverkningar visat sig öka med stigande dos (se avsnitt 4.8).

Akut behandling av migrän

I en klinisk studie med Zomig Nasal på drygt 1 300 migränpatienter, som behandlade upp till 3 migränattacker, gav dosen 2,5 mg, 2 timmar efter administrering, en lindring av huvudvärken från svår/måttlig till lätt/ingen huvudvärk vid 59 % av attackerna, medan smärtfrihet erhöles vid 26 % av attackerna. Motsvarande resultat för dosen 5 mg var 70 % respektive 36 %, och för placebo 31 % respektive 8 %. Efter administrering av båda doserna sågs efter 15 minuter en statistiskt signifikant initial effekt på huvudvärken (8 % och 11 % av attackerna för Zomig Nasal 2,5 mg respektive 5 mg mot 5 % av attackerna för placebo). P.g.a. skillnader i farmakokinetisk profil mellan oral och nasal beredningsform är det inte säkert att patienter som behandlas med nässpray 2,5 mg uppnår tillräcklig effekt vid senare tidpunkter jämfört med patienter som behandlas med tabletter 2,5 mg.

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

Migrän hos ungdomar

En multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, 2-vägs cross-overstudie genomfördes för att utvärdera effekten av 5 mg zolmitriptan nässpray vid akut behandling av migränhuvudvärk. Studien inkluderade ett enkelblint placebotest för var och en av två attacker med 171 utvärderingsbara patienter, ungdomar i åldern 12-17 år. Resultaten för de primära effektmåtten svar efter en timmes huvudvärk (definierat som en förbättring i migränhuvudvärkens intensitet från svår eller måttlig till lätt eller ingen) och svar efter två timmars ihållande huvudvärk var 58,1 % vs 43,3 % ($p=0,013$) och 51,4 % vs 33,1 % ($p=0,003$) för zolmitriptan jämfört med placebo. Dessutom var 27,7 % och 39,2 % av patienterna behandlade med zolmitriptan smärtfria efter en respektive två timmar jämfört med 10,2 % och 18,9 % hos patienter som behandlats med placebo ($p<0,001$).

Akut behandling av Hortons huvudvärk

Två kontrollerade kliniska studier med jämförbar design hade totalt 121 patienter, som var och en behandlade upp till 3 attacker av Hortons huvudvärk. En poolad analys av dessa två studier visade att administrering av Zomig Nasal 5 mg resulterade i en statistisk signifikant lindring av huvudvärken efter 30 minuter från mycket svår/svår/måttlig till lätt/ingen hos 48,3 % av patienterna jämfört med 29,5 % för placebo. Smärtfrihet uppnåddes hos 34,8 % av patienterna jämfört med 19,3 % för placebo. Motsvarande resultat för dosen 10 mg var 63,1 % respektive 44,0 % för lindring av huvudvärken respektive smärtfrihet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intranasal administrering verkar en del av dosen absorberas direkt i nasofarynx. Den individuella farmakokinetiska profilen för zolmitriptan efter administrering av nässpray uppvisar vanligen två toppar 0,5 till 5 timmar efter administrering. Medianen för T_{max} är ca 2 timmar. 15 minuter efter administrering av zolmitriptan nässpray till friska frivilliga nås i genomsnitt 40 % av C_{max} . För den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan är medianen för T_{max} något längre (ca 3 timmar efter dosen 2,5 mg och ca 5 timmar efter dosen 5 mg). Plasmakoncentrationerna av zolmitriptan och metaboliten N-desmetylzolmitriptan kvarstår upp till 6 timmar, med en genomsnittlig koncentration vid 6 timmar på ca 40 % av C_{max} för zolmitriptan och 60 % av C_{max} för N-desmetylzolmitriptan.

En jämförelse av AUC efter 2,5 mg intranasalt (22,4 ng h/ml) med motsvarande värde efter 2,5 mg oralt (22,0 ng h/ml) visade att biotillgängligheten för intranasalt zolmitriptan jämfört med oral administrering är 102 %.

Vid oral administrering har zolmitriptan en snabb och god absorption (minst 64 %) och den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av modersubstansen är cirka 40 %. Absorptionen av zolmitriptan påverkas inte av födointag. Det finns ingen evidens för att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad oral dosering.

Efter oral administrering är plasmakoncentrationerna av zolmitriptan och dess metaboliter 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.

Plasmakoncentration och farmakokinetik för zolmitriptan och de tre huvudmetaboliterna är jämförbara för beredningsformerna nässpray och konventionella tabletter.

Distribution

Distributionsvolymen efter intravenös administrering är 2,4 l/kg. Plasmaproteinbindningen av zolmitriptan och den N-desmetylerade metaboliten är cirka 25 %.

Metabolism

Det finns tre huvudmetaboliter: indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna. Den N-desmetylerade metaboliten är farmakologiskt aktiv, medan de övriga inte är det. Zolmitriptan metaboliseras av CYP1A2 vilket bildar N-desmetylzolmitriptan, som också är en 5HT_{1B/1D}-agonist och är 2 till 6 gånger så kraftfull, i djurmodeller, som zolmitriptan. Den aktiva metaboliten metaboliseras sedan vidare genom MAO-A. Plasmakoncentrationerna av den N-desmetylerade metaboliten är cirka hälften av moderläkemedlet, varför det därför förväntas bidra till Zomigs terapeutiska verkan.

Eliminering

Zolmitriptan elimineras till största delen genom metabolisering i levern och metaboliterna utsöndras därefter via 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 medelvärdet 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 av zolmitriptan.

Elimineringen av zolmitriptan och den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan efter oral eller intranasal administrering förefaller likartad; den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) är ca 3 timmar. Halveringstiderna för metaboliterna är likartade, vilket tyder på att deras eliminering är begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renal clearance för zolmitriptan och samtliga metaboliter reducerades (7-8 gånger jämfört med friska frivilliga) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. 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 av metaboliter, 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.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska resultaten hos ungdomar och vuxna var likartade. Exponeringen av zolmitriptan hos ungdomar är från likartad till något lägre än hos vuxna. På motsvarande sätt är exponeringen av den aktiva metaboliten något större. Dessa skillnader saknar troligtvis klinisk signifikans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter efter singeldos eller upprepad dos observerades enbart vid exponering som klart överskred den maximala humana exponeringen, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

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

Citronsyra, vattenfri
Dinatriumfosfat (dihydrat eller dodekahydrat)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2,5 mg/dos nässpray: 2 år
5 mg/dos nässpray: 30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasvialer av typ I-glas (Ph Eur) med klorbutylgummiproppar och spraypumpar.

Nässpray 2,5 mg/dos: endosbehållare med spraymunstycke innehållande 0,1 ml lösning.
Förpackningen innehåller 1, 2 eller 6 endosbehållare.

Nässpray 5 mg/dos: endosbehållare med spraymunstycke innehållande 0,1 ml lösning.
Förpackningen innehåller 1, 2, 6 eller 18 endosbehållare.

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

17313
17314

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.11.2002
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2022