

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zomig Rapimelt 2,5 mg suussa hajoava tabletti

Zomig Rapimelt 5 mg suussa hajoava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 5 mg suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg tsolmitriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 mg suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg aspartaamia.

Yksi 5 mg suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg aspartaamia.

Yksi 2,5 mg suussa hajoava tabletti sisältää 0,0000032 mg bentsyylialkoholia.

Yksi 5 mg suussa hajoava tabletti sisältää 0,0000064 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

2,5 mg tabletti on valkoinen, litteä, pyöreä, viistoreunainen, suussa hajoava tabletti, jonka toiselle puolelle merkitty ”Z”.

5 mg tabletti on valkoinen, litteä, pyöreä, viistoreunainen, suussa hajoava tabletti, jonka toiselle puolelle merkitty ”Z 5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos Zomig Rapimeltia migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zomig Rapimelt 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 kaksi tuntia. Jos potilas ei saa vastetta ensimmäisestä annoksesta, on epätodennäköistä, että toisesta annoksesta olisi hyötyä samaan kohtaukseen.

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

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

Zomig Rapimeltia 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. Zomig Rapimeltin 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 Rapimeltin käyttöä ei siksi suositella nuorille.

Erityisryhmät

Käyttö yli 65-vuotiaille potilaille

Tsolmitriptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole varmistettu. Zomig Rapimeltin 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

Tablettiliuskan suojakalvo poistetaan suojakalvossa olevan kuvan osoittamalla tavalla (tabletteja ei saa painaa suojakalvon läpi). Zomig Rapimelt -tabletti asetetaan kielelle, jossa se liukenee ja niellään syljen mukana.

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

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, 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 johdannaisien (mukaan lukien metysergidi), sumatriptaaniin, naratriptaaniin ja muiden 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaaniin 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.

Zomig Rapimeltin, 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 tsolmitriptaaniin annon jälkeen

raportoitu ilmenneen painon, puristuksen tai kiristysten tunnetta rintakehässä (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydänsairauden oireita ilmenee, tsolmitriptaatin 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 serotoninerjistien 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 (serotoninerjista valmistetta käytettäessä) havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus (nykimäkouristus)
 - indusoitu klonus tai silmän klonus, johon liittyy kiihtyneisyys tai runsas hikoilu
 - vapina ja heijastevilkkaus
 - suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö > 38 °C sekä indusoitu tai silmän klonus.
- Jos Zomig Rapimelt-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 serotoninerjistien 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.

Zomig Rapimelt 2,5 mg sisältää 5 mg aspartaamia per 2,5 mg suussa hajoava tabletti.
Zomig Rapimelt 5 mg sisältää 10 mg aspartaamia per 5 mg suussa hajoava tabletti.
Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Potilaille, joilla on fenyyliketoniuriaa tulee kertoa, että Zomig Rapimelt-valmiste sisältää fenyylialaniinia (aspartaamin ainesosa). Yhdessä 2,5 mg:n tabletissa on 2,81 mg fenyylialaniinia ja yhdessä 5 mg:n tabletissa on 5,62 mg fenyylialaniinia. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

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

Zomig Rapimelt 2,5 mg sisältää 0,000032 mg bentsyylialkoholia per 2,5 mg suussa hajoava tabletti.
Zomig Rapimelt 5 mg sisältää 0,000064 mg bentsyylialkoholia per 5 mg suussa hajoava tabletti.
Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

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 tsolmitriptaatin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Terveille koehenkilöille tehtyjen tutkimusten mukaan tsolmitriptaatin 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 tsolmitriptaatin nauttimista. Sitä vastoin tsolmitriptaatin käytön jälkeen kehoitetaan odottamaan ainakin kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteiden nauttimista (ks. kohta 4.3).

Moklobemidin, spesifisen MAO-A:n estäjän, käytön jälkeen tsolmitriptaatin 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:aa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Simetidiinin, yleisen P450-inhibiittorin käytön jälkeen tsolmitriptaatin puoliintumisaika suureni 44 % ja AUC-arvo 48 %. Lisäksi sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin N-desmetyylytsolmitriptaatin 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 tsolmitriptaatin 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 tsolmitriptaatin 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. Tsolmitriptaatin 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. Tsolmitriptaatin 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 Rapimelt -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

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

Haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < /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. suolistoischemia, suoli-infarkti, pernainfarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihassheikkous Lihassärky

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
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-haittatasapainon 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

00034 FIMEA

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Tsolmitriptaani, annettuna konventionaalisena tablettina, on yhtä tehokas auralliseen tai aurattomaan migreeniin sekä kuukautiskiertoon liittyvän migreeniin. Auran aikana otetun tsolmitriptaaniin ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi Zomig Rapimelt tulisi ottaa migreenin päänsärkyvaiheessa.

Pediatriset potilaat

696:lla migreeniä sairastavalla nuorella tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaanitablettien paremmuutta ja tehoa annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg lumelääkkeeseen verrattuna ei voitu osoittaa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja hyvin (vähintään 64 %) konventionaalisen Zomig-tabletin 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. Tsolmitriptaaniin imeytyminen on nopeaa. Terveiden vapaaehtoisten plasman tsolmitriptaani- ja N-desmetyylitolmitriptaani-pitoisuus nousee tunnissa 75 %:iin huippupitoisuudesta ja pysyy sen jälkeen suunnilleen tuolla tasolla 4–5 tuntia annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaaniin imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei osoittautunut kumuloituvan toistuvilla annoksilla.

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

Zomig Rapimeltin osoitettiin olevan biologisesti samanarvoinen konventionaalisen tabletin kanssa arvioituna tsolmitriptaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyylitolmitriptaaniin, AUC:n ja C_{max} :n perusteella. Kliininen farmakologinen aineisto osoittaa, että suussa hajoavan tabletin tsolmitriptaaniin t_{max} (vaihteluväli 0,6–5 tuntia, mediaani 3 tuntia) saavuttamisaika saattaa olla pidempi verrattuna konventionaaliseen tablettiin (vaihteluväli 0,5–3 tuntia, mediaani 1,5 tuntia). Aktiivisen metaboliitin t_{max} oli molemmissa lääkemuo-doissa sama (mediaani 3 tuntia).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Tzolmitriptaaniin 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-valmisteen terapeuttista vaikutusta.

Eliminaatio

Tzolmitriptaani 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

Tzolmitriptaaniin 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 tsolmitriptaaniin farmakokinetiikkaan, osoitti, että tsolmitriptaaniin AUC-arvo suureni 94 % ja huippupitoisuus 50 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo suureni 226 % ja huippupitoisuus 47 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Altistus metaboliiteille, aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaaniin AUC-arvo pieneni 33 % ja huippupitoisuus 44 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo pieneni 82 % ja huippupitoisuus 90 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami E951
Sitruunahappo, vedetön
Kolloidinen piidioksidi, vedetön
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Appelsiiniaromi (sisältää bentsyylialkoholia)
Natriumvetykarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2,5 mg suussa hajoava tabletti: 3 vuotta.

5 mg suussa hajoava tabletti: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

2,5 ja 5 mg tabletit ovat avattavissa alumiinilaminaatti-pakkauksissa. Pakkauksissa on 2, 6 tai 12 (2 x 6) tablettia taskukotelolla tai ilman. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grüenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

14557
18040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zomig Rapimelt 2,5 mg munsönderfallande tablett

Zomig Rapimelt 5 mg munsönderfallande tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 5 mg munsönderfallande tablett innehåller 5 mg zolmitriptan.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En 2,5 mg munsönderfallande tablett innehåller 5 mg aspartam.

En 5 mg munsönderfallande tablett innehåller 10 mg aspartam.

En 2,5 mg munsönderfallande tablett innehåller 0,0000032 mg bensylalkohol.

En 5 mg munsönderfallande tablett innehåller 0,0000064 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett

2,5 mg-tabletten är en vit, plan, rund, fasad munsönderfallande tablett präglad med "Z" på ena sidan.

5 mg-tabletten är en vit, plan, rund, fasad munsönderfallande tablett präglad med "Z 5" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zomig Rapimelt för behandling av en migränattack är 2,5 mg. Det är rekommenderat att Zomig Rapimelt tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men den är även effektivt om 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 Zomig Rapimelt övervägas för efterföljande attacker.

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

Zomig Rapimelt är inte indicerat för profylax av migrän.

Pediatrisk population

Användning till barn (under 12 år)

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

Ungdomar (12-17 år)

Effekten för Zomig-tabletter hos barn i åldern 12-17 år har inte fastställts. Data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges. Användning av Zomig Rapimelt-tabletter till ungdomar rekommenderas därför inte.

Särskilda populationer

Patienter över 65 år

Säkerhet och effekt för zolmitriptan för personer över 65 år har inte fastställts. Användning av Zomig Rapimelt 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

Blisterförpackningen ska öppnas såsom visas på folien (tablettorna ska inte tryckas genom folien). Zomig Rapimelt-tabletten ska placeras på tungan där den smälter och sväljs med saliven.

Tabletten behöver inte tas med vätska. Tabletten smälter på tungan och sväljs med saliv. Formuleringen kan användas i situationer där vätska inte finns tillgänglig eller för att undvika illamående

och kräkning som kan medfölja vid sväljandet av tabletter med vätska. En fördröjning av absorptionen av zolmitriptan från Rapimelt kan dock uppträda, vilket kan fördröja verkan.

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 incident (CVA) 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 bör inte ges till patienter med symptomgivande WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White) eller arytmier associerade med 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 öknings 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 $> 38^{\circ}\text{C}$ och inducerbar eller okulär klonus.

Om samtidig behandling med Zomig Rapimelt 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.

Zomig Rapimelt 2,5 mg innehåller 5 mg aspartam per 2,5 mg munsönderfallande tablett.

Zomig Rapimelt 5 mg innehåller 10 mg aspartam per 5 mg munsönderfallande tablett.

Aspartam är en fenylalaninkälla. Patienter med fenylketonuri ska informeras om att Zomig Rapimelt innehåller fenylalanin (en komponent i aspartam). En 2,5 mg tablett innehåller 2,81 mg fenylalanin och en 5 mg tablett innehåller 5,62 mg fenylalanin. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

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

Zomig Rapimelt 2,5 mg innehåller 0,0000032 mg bensylalkohol per munsönderfallande tablett.

Zomig Rapimelt 5 mg innehåller 0,0000064 mg bensylalkohol per munsönderfallande tablett.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

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 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 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 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 Rapimelt 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

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	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
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 urinrängningar
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 understödjande 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 vasculär 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 med Zomig konventionella tabletter är effekten påtaglig efter 1 timme. Därefter ökar effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, fotofobi och fonofobi under 2-4 timmar.

Zolmitriptan administrerat som konventionella orala tabletter har jämförbar effekt vid migrän, såväl med som utan aura, och vid migrän i samband med menstruation. Om zolmitriptan administreras som konventionella orala tabletter och tas under aurafasen har det inte visats att det kan förhindra migränhuvudvärk, och därför ska Zomig Rapimelt 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

Efter oral administrering av Zomig konventionella tabletter absorberas zolmitriptan snabbt och väl (minst 64 %) efter oral administrering till människa. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av moderssubstanten är cirka 40 %.

När zolmitriptan och den aktiva metaboliten, 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 födointag. Det finns inga 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.

Zomig Rapimelt visades vara bioekvivalent med den konventionella tabletten vad gäller AUC och C_{max} för zolmitriptan och den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan. Kliniska farmakologiska data visar att t_{max} för zolmitriptan kan komma senare för den munsönderfallande tabletten (0,6-5 timmar, median 3 timmar) jämfört med den konventionella tabletten (0,5-3 timmar, median 1,5 timmar). T_{max} för den aktiva metaboliten var jämförbar för båda beredningsformerna (median 3 timmar).

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 enzystemet 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. Den N-desmetylerade metaboliten är också en 5HT_{1B/1D}-agonist och är 2 till 6 gånger så kraftfull, i djurmodeller, som zolmitriptan. Plasmakoncentrationerna av den N-desmetylerade metaboliten är cirka hälften av moderläkemedlet, varför det därmed 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 total plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg, varav en fjärdedel är renalt 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 är begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renal clearance för zolmitriptan och samtliga metaboliter reducerades (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 frivilliga.

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska 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

Aspartam E951
Citronsyra, vattenfri
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Krospovidon
Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Apelsinarom (innehåller bensylalkohol)
Natriumvätekarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2,5 mg munsönderfallande tablett: 3 år
5 mg munsönderfallande tablett: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter med 2,5 mg eller 5 mg i blisterförpackningar av aluminiumlaminat med avdragbar folie.
Kartong innehållande: 2, 6 eller 12 (2 x 6) tabletter med eller utan förvaringsetui.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14557
18040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.10.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.06.2024