

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg suussa hajoava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tsolmitriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Valkoinen, pyöreä tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus "ZMT 2.5".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aurallisen tai aurattoman migreenipäänsäryn akuuttihoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava Zolmitriptan Sandoz suussa hajoavien tablettien annos migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zolmitriptan Sandoz kannattaa ottaa mahdollisimman pian migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas myös myöhemmin otettuna.

Jos migreenin oireet uusiutuvat 24 tunnin aikana ensivasteen jälkeen, voidaan ottaa toinen annos. Sen saa ottaa aikaisintaan 2 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta. Jos ensimmäisellä annoksella ei saada vastetta, on epätodennäköistä, että toisesta annoksesta olisi hyötyä samaan kohtaukseen.

Jos riittävää lievitystä ei saavuteta 2,5 mg:n annoksilla, seuraavien kohtausten hoitoon voidaan harkita 5 mg:n Zolmitriptan Sandoz -annoksia.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 10 mg. Vuorokauden aikana saa ottaa korkeintaan 2 Zolmitriptan Sandoz -annosta.

Zolmitriptan Sandozia ei ole tarkoitettu migreenin ehkäisyyn.

Pediatriset potilaat

- Lapset (alle 12 vuotta)
Tsolmitriptaenin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole arvioitu. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä lapsilla ei suositella.
- Nuoret (12–17 vuotta)
Tsolmitriptaenin tehoa ei osoitettu lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 12–17-vuotiailla potilailla. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä nuorilla ei suositella.

Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tsolmitriptaatin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole arvioitu. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä iäkkäillä henkilöillä ei suositella.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tsolmitriptaatin 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

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on yli 15 ml/min. (Ks. kohdat 4.3 ja 5.2.)

Annoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)

MAO-A-estäjiä käyttävillä potilailla suositeltava enimmäisvuorokausiannos on 5 mg. Simetidiiniä käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaatin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg.

Tiettyjä CYP1A2:n estäjiä kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia) käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaatin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg.

Antotapa

Suussa hajoava tabletti voidaan ottaa ilman nestettä. Se liukenee kielen päällä nopeasti ja niellään syljen mukana. Tätä lääkemuotoa voidaan käyttää tilanteissa, joissa nesteitä ei ole saatavilla, tai jos halutaan välttää pahoinvointia ja oksentelua, joita tablettien ottaminen nesteen kera saattaa aiheuttaa. Tsolmitriptaatin imeytyminen Zolmitriptan Sandoz -tableteista voi kuitenkin olla hitaampaa, jolloin vaikutus saattaa alkaa myöhemmin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio ja lievä, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio.

Tämän ryhmän yhdisteiden (5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit) käyttöön on liitetty 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) tai perifeerinen verisuonisairaus, eikä potilaille, joilla on iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia oireita tai löydöksiä.

Ergotamiinin, ergotamiinijohdosten (mukaan lukien metysergidi), sumatriptaatin, naratriptaatin ja muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaatin kanssa on vasta-aiheista (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-aiheista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tsolmitriptaania tulee käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma. Muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat on suljettava huolellisesti pois ennen minkään akuutin migreenihoidon aloittamista päänsärkypotilailla, joilla ei ole aiemmin todettu migreeniä, ja migreenipotilailla, joilla esiintyy epätyypillisiä oireita. Tsolmitriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegisessä, basilaarisessa eikä oftalmoplegisessä migreenissä. 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonisteja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu aivohalvauksia ja muita aivoverenkiertotapahtumia. On otettava huomioon, että migreenipotilaat saattavat kuulua aivoverenkiertotapahtumien riskiryhmään.

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

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarkteja. Tsolmitriptaania ei pidä antaa potilaille, joilla on iskeemisen sydäntaudin riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, perimä), ennen kuin heille on tehty kardiiovaskulaarinen arviointi (ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota on kiinnitettävä postmenopausaalisiiin naisiin ja yli 40-vuotiaisiin miehiin, joilla on kyseisiä riskitekijöitä. Kardiiovaskulaaririskin arvioinneissa ei kuitenkaan välttämättä tunnisteta kaikkia sydänpotilaita, ja hyvin harvoin vakavia sydäntapahtumia on esiintynyt potilailla, joilla ei ole entuudestaan kardiiovaskulaarisairautta.

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, tsolmitriptaatin annon jälkeen on ilmoitettu painavaa, puristavaa tai kiristävää tunnetta rinnassa (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydäntaudin oireita ilmenee, uusia tsolmitriptaaniannoksia ei saa ottaa ennen kuin tarkoituksenmukainen lääketieteellinen arviointi on suoritettu.

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, ohimenevää systeemisen verenpaineen nousua on ilmoitettu sekä hypertensiopotilailla että potilailla, joilla ei ole ollut anamneesissa hypertensiota. Verenpaineen nousuihin on vain hyvin harvoin liittynyt kliinisesti merkitseviä tapahtumia. Tsolmitriptaatin suositusannosta ei saa ylittää.

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

Serotoniinioireyhtymää (mm. muutokset psyykkisessä tilassa, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on ilmoitettu käytettäessä samanaikaisesti triptaaneja ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI). Reaktiot voivat olla vaikeita. Jos tsolmitriptaatin ja SSRI- tai SNRI-lääkkeiden samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, potilaan vointia on seurattava asianmukaisesti, erityisesti hoidon alussa, annoksen suurentamisen yhteydessä tai jonkin muu serotonergisen lääkityksen lisäämisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Minkä tahansa lääketyypin särkylääkkeiden pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, asiasta tulee keskustella lääkärin kanssa ja hoito tulee lopettaa. Lääkepäänsärkyä tulee epäillä, jos potilaalla on toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen vuoksi).

Zolmitriptan Sandoz sisältää aspartaamia (E 951), joka on fenyylialaniinin lähde (ks. kohta 2). Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty kofeiinilla, ergotamiinilla, dihydroergotamiinilla, parasetamolilla, metoklopramidilla, pitsotifeenilla, fluoksetiinilla, rifampisiinilla sekä propranololilla. Tsolmitriptaatin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja.

Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että tsolmitriptaatin ja ergotamiinin välillä ei ole farmakokineettisiä eikä kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Suurentunut sepelvaltimospasmin riski on kuitenkin teoriassa mahdollinen, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen on hyvä odottaa vähintään 24 tuntia ennen tsolmitriptaatin käyttöä. Vastaavasti tsolmitriptaatin käytön jälkeen on hyvä odottaa vähintään kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteen käyttöä (ks. kohta 4.3).

Spesifisen MAO-A-estäjän, moklobemidin, käytön jälkeen tsolmitriptaatin AUC-arvo suureni hieman (26 %) ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo kolminkertaistui. Tämän vuoksi tsolmitriptaatin

suositeltava enimmäisannos on MAO-A-estäjiä käyttävillä potilailla 5 mg vuorokaudessa. Valmisteita ei saa käyttää yhdessä, jos moklobemiidiannostus on yli 150 mg x 2.

CYP450-toimintaa laajasti estävän simetidiinin käytön jälkeen tsolmitriptaatin puoliintumisaika piteni 44 % ja AUC-arvo suureni 48 %. Myös sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin (183C91) puoliintumisaika sekä AUC-arvo kaksinkertaistuivat. Simetidiiniä käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaatin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg. Yleisen yhteisvaikutusprofiiliin perusteella yhteisvaikutuksia tiettyjen CYP1A2:n estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi on suositeltavaa pienentää annosta samaan tapaan, jos tämäntyyppisiä yhdisteitä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia), käytetään.

Selegiliinillä (MAO-B-estäjä) ja fluoksetiinilla (SSRI-lääke) ei ollut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tsolmitriptaatin kanssa. Serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita (mm. muutokset psyykkisessä tilassa, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on kuitenkin ilmoitettu, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti SSRI- tai SNRI-lääkkeitä ja triptaaneja (ks. kohta 4.4).

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

Muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien käyttöä 24 tunnin kuluessa tsolmitriptaanihoidosta tulee välttää. Vastaavasti myös tsolmitriptaatin käyttöä 24 tunnin kuluessa muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytöstä on vältettävä.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole vahvistettu. Kokeelliset eläintutkimukset eivät viittaa suoriin teratogeenisiin vaikutuksiin. Osa alkiotoksisuustutkimusten löydöksistä viittasi kuitenkin alkion elinkelpoisuuden huonontumiseen. Tsolmitriptaatin käyttöä tulee harkita vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Tutkimukset ovat osoittaneet, että tsolmitriptaani erittyy maitoon imettävillä eläimillä. Tsolmitriptaatin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun tsolmitriptaania käytetään imetyksen aikana. Imetettävän lapsen altistus on minimoitava tauottamalla imetys 24 tunnin ajaksi hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Psykomotorisissa testeissä ei ilmennyt merkitsevää suorituskyvyn heikkenemistä pienellä ryhmällä terveitä henkilöitä, jotka saivat enintään 20 mg:n tsolmitriptaaniannoksia. Potilaiden on noudatettava varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö), koska migreenikohtauksen aikana saattaa esiintyä uneliaisuutta ja muita oireita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tsolmitriptaanin annon jälkeen:

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

Jotkin oireet voivat liittyä itse migreenikohtaukseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon 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
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Sedaatio oli yleistä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, jotka saivat 50 mg kerta-annoksen suun kautta.

Tsolmitriptaanitablettien eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia (ks. kohta 5.2), ja siksi potilaiden seuranta on jatkettava suussa hajoavien tsolmitriptaanitablettien yliannostuksen jälkeen vähintään 15 tuntia tai niin kauan kuin oireita ja löydöksiä esiintyy.

Spesifistä vastalääkettä tsolmitriptaanille ei tunneta. Vaikeissa myrkytystapauksissa suositellaan tehohoitotoimenpiteitä. Mm. potilaan ilmatiet tulee varmistaa ja pitää auki, riittävästä hapensaannista ja ventilaatiosta on huolehdittava ja kardiovaskulaaritoimintoja on seurattava ja tuettava.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksesta seerumin tsolmitriptaanipitoisuuteen ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit
ATC-koodi: N02CC03

Vaikutusmekanismi

Tsolmitriptaanin on osoitettu olevan selektiivinen verisuonten supistumista välittävien 5-HT_{1B/1D}-reseptorien agonisti. Tsolmitriptaanilla on voimakas affiniteetti ihmisen rekombinantteihin 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreihin ja pieni affiniteetti 5-HT_{1A}-reseptoreihin. Tsolmitriptaanilla ei ole merkitsevää affiniteettia eikä farmakologista vaikutusta muihin 5-HT-reseptorien alatyyppeihin (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) eikä adrenergisiin, histamiini-, muskariini- eikä dopamiinireseptoreihin.

Eläinmalleissa tsolmitriptaanin anto aiheuttaa vasokonstriktion kaulavaltimon verenkierrossa. Lisäksi kokeelliset eläintutkimukset osoittavat, että tsolmitriptaani estää sentraalista ja perifeeristä kolmois-hermon aktiivisuutta estämällä neuropeptidien vapautumista (kalsitoniinin geeniin liittyvä peptidi [CGRP], vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi [VIP] ja substanssi P).

Kliininen teho

Tavanomaisilla tsolmitriptaanitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tehoa havaitaan 1. tunnin kohdalta alkaen, ja vaikutus päänsärkyyn sekä muihin migreenioireisiin kuten pahoinvointiin, valo- ja ääniherkkyyteen voimistuu 2. ja 4. tunnin välillä.

Tavanomaisina tabletteina otettu tsolmitriptaani tehoa yhtä hyvin sekä auralliseen että aurattomaan migreeniin sekä kuukautisiin liittyvään migreeniin. Auran aikana otetun tsolmitriptaanin (tavanomainen tabletti) ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi tsolmitriptaani tulisi ottaa migreenin päänsärkyvaiheessa.

Pediatriset potilaat

696 migreeniä sairastavalla nuorella tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaanitabletteja ei pystytty osoittamaan lumelääkettä paremmiksi annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg. Tehoa ei pystytty osoittamaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja tehokkaasti (vähintään 64-prosenttisesti) tavanomaisten tsolmitriptaanitablettien annon jälkeen. Kanta-aineen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Tsolmitriptaanilla on aktiivinen metaboliitti (N-desmetyyli-metaboliitti), joka on myös 5-HT_{1B/1D}-agonisti. Se oli eläinmalleissa teholtaan 2–6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden.

Kun valmistetta annettiin terveille tutkimushenkilöille 2,5–50 mg kerta-annoksena, tsolmitriptaanin ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyylimetaboliitin, AUC- ja C_{max}-arvot olivat suhteessa annokseen. Tsolmitriptaani imeytyy nopeasti. Terveillä tutkimushenkilöillä 75 % C_{max}-arvosta saavutetaan tunnin kuluessa, ja plasman tsolmitriptaanipitoisuus pysyy suunnilleen tällä tasolla, kunnes annosta on kulunut 4–5 tuntia.

Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaanin imeytymiseen. Tsolmitriptaanin ei havaittu kumuloituvan toistuvia annoksia käytettäessä.

Tsolmitriptaanin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat lääkkeen ottamista seuraavien 4 tunnin aikana tavanomaista pienemmät, jos lääke otetaan migreenikohtauksen aikana migreenittömän jakson sijasta. Tämä viittaa imeytymisen hidastumiseen. Tämä on johdonmukaista, sillä mahan tyhjenemisen on havaittu hidastuvan migreenikohtauksen aikana.

Suussa hajoavien tsolmitriptaanitablettien osoitettiin olevan bioekvivalenteja tavanomaisten tablettien kanssa tsolmitriptaanin ja sen aktiivisen metaboliitin, 183C91:n, AUC- ja C_{max}-arvojen perusteella arvioituna. Kliininen farmakologinen aineisto osoittaa, että suussa hajoavan tabletin tsolmitriptaanin t_{max}-aika saattaa olla pidempi (vaihteluväli 0,6–5 tuntia, mediaani 3 tuntia) kuin tavanomaisilla tableteilla (vaihteluväli 0,5–3 tuntia, mediaani 1,5 tuntia). Aktiivisen metaboliitin t_{max} oli molemmissa lääkemuodoissa sama (mediaani 3 tuntia).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, ja metaboliitit erittyvät virtsaan. Kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo- (plasman ja virtsan päämetaboliitti), N-oksidi- ja N-desmetyylianalgit. N-desmetyloitunut metaboliitti on aktiivinen toisin kuin muut. N-desmetyloituneen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kanta-aineen arvoista, ja siksi sen oletetaan tuottavan osan tsolmitriptaanin terapeuttisesta vaikutuksesta.

Eliminaatio

Yli 60 % oraalista kerta-annoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa indolietikkahappometaboliittina) ja noin 30 % ulosteeseen pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena.

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 10 ml/min/kg, josta neljännes on munuaispuhdistumaa. Munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulusten suodatusnopeus, mikä viittaa munuaistubuluseritykseen. Tsolmitriptaanin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia. Metaboliittien puoliintumisaikat ovat samaa luokkaa, mikä viittaa siihen, että muodostumisnopeus on niiden eliminaatiota rajoittava tekijä.

Munuaisten vajaatoiminta

Tsolmitriptaanin ja sen kaikkien metaboliittien munuaispuhdistuma pienenee (7–8-kertaisesti) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin, vaikka kanta-aineen ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvot olivat vain hieman suurempia (16 % ja 35 %) ja puoliintumisaikat pitenivät tunnilla 3–3,5 tuntiin. Nämä parametrit olivat terveiltä tutkimushenkilöiltä mitattujen arvojen rajoissa.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimus, jossa selvitettiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta tsolmitriptaanin farmakokinetiikkaan, osoitti, että tsolmitriptaanin AUC-arvo suureni 94 % ja huippupitoisuus 50 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo suureni 226 % ja huippupitoisuus 47 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Altistus metaboliiteille, aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin (183C91) AUC-arvo pieneni 33 % ja huippupitoisuus 44 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo pieneni 82 % ja huippupitoisuus 90 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

Tsolmitriptaanin farmakokinetiikka oli samaa luokkaa terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksilla ja toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisia vasteita vain paljon ihmisen enimmäisaltistusta suuremmilla altistuksilla.

Geenitoksisuustutkimusten (*in vitro* ja *in vivo*) tulokset osoittavat, ettei tsolmitriptaani todennäköisesti ole geenitoksinen kliinisessä käytössä.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu kasvaimia, joilla olisi merkitystä tsolmitriptaanin kliinisessä käytössä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön sitruunahappo
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mannitoli (E421)
Appelsiiniaromi
Aspartaami (E951)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg suussa hajoava tabletti: A/AI-läpipainopakkaus: 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18 tai 24 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14,
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28276

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.01.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.07.2015