

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 liuksen 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

Suosittelun 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 sieraimeseen.

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 sieraimeseen.

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 tsolmitriptaatin 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 diagnostisoitu. 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 noudatettava varovaisuutta, jotta muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat suljetaan 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.

Tsolmitriptaatin, 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 tsolmitriptaatin annon jälkeen on raportoitu ilmenneen painon, puristuksen tai kiristuksen tunnetta rintakehässä (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydänsairauden oireita ilmenee, tsolmitriptaatin 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.

Haittävaikutukset voivat olla yleisempiä, jos triptaanien kanssa käytetään rohdosvalmiste mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*).

Serotoniini-oireyhtymää (muutokset psyykkisessä tilassa, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti triptaaneja ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI). Reaktiot voivat olla vakavia. Jos tsolmitriptaatin ja SSRI:n tai SNRI:n samanaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, kehoitetaan potilaan voimien asianmukaiseen tarkkailuun, erityisesti hoidon alussa, annosnostojen yhteydessä tai lisättäessä jokin muu serotonerginen lääkitys (ks. kohta 4.5).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Terveillä koehenkilöillä tehtyjen tutkimusten mukaan tsolmitriptaatin 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 tsolmitriptaatin ottamista. Sen sijaan tsolmitriptaatin käytön jälkeen kehoitetaan odottamaan ainakin kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteen ottamista (ks. kohta 4.3).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset (tsolmitriptaatin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan)

Moklobemidin, spesifisen MAO-A:n estäjän, käytön jälkeen tsolmitriptaatin 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.

Simetidiiniin, yleisen P450-inhibiittorin käytön jälkeen tsolmitriptaatin puoliintumisaika suureni 44 % ja AUC-arvo 48 %. Lisäksi sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin (183C91) puoliintumisaika sekä AUC-arvo kaksinkertaistuivat. Simetidiiniä käyttäville potilaille suositellaan enimmäisannokseksi 5 mg

tsolmitriptaania vuorokaudessa.

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

Selegiliinillä (MAO-B:n estäjä) ja fluoksetiinilla (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SSRI) ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta tsolmitriptaatin kanssa. Esille on kuitenkin tullut raportteja 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).

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 tsolmitriptaatin 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 tsolmitriptaatin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Kokeelliset eläintutkimukset eivät viittaa suoriin teratogeenisiin vaikutuksiin. Eräät embryotoksisuustutkimusten tulokset viittaavat kuitenkin alkion heikentyneeseen elinkelpoisuuteen. 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 määrättäessä tsolmitriptaania imettäville 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 tsolmitriptaani-annoksia.

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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Hyvin harvinainen	Iskemia tai infarkti (esim. suolistoiskemia, suoli-infarkti, pernainfarkti), joka voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihashyökkös Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Polyuria Tihentynyt virtsaamistarve
	Hyvin harvinainen	Virtsaamispakko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus Painon, ahautuksen 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-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

Väsymys 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 antidoottia. Vaikeissa myrkytyksissä suositellaan tehohoitoa, jossa potilaan hengitystiet pidetään vapaina, varmistetaan riittävä hapetus ja ventilaatio sekä monitoroidaan ja tuetaan sydämen ja verenkierron toimintaa.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksesta seerumin tsolmitriptaanipitoisuuteen ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset 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

Runsaat 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 tsolmitriptaanitabletin 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 akuuttihoitossa. 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-desmetyylitolmitriptaanin (183C91:n) 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. Vertaillaessa intranasaalisesti (22,4 ng · hr/ml) ja oraalisesti (22,0 ng · hr/ml) annetun 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 farmakokineetiikka 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, jolloin muodostuu N-desmetyylitolmitriptaania (183C91), joka on myös 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisti, ja se on eläinmalleissa teholtaan 2–6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen MAO-A-entsyymillä. N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kantayhdisteen pitoisuudesta, ja siksi sen oletetaan osaltaan lisäävän terapeutista vaikutusta.

Eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, jonka jälkeen syntyneet metaboliitit erittyvät virtsaan. Yli 60 % yksittäisestä oraalisesta 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 183C91:n 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

Tsolmitriptaanin ja sen kaikkien metaboliittien munuaispuhdistuma vähenee (7–8-kertaisesti) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna terveisiin koehenkilöihin, vaikka kantayhdisteen ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvot 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 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

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tulokset olivat samanlaiset nuorilla ja aikuisilla. Tsolmitriptaani-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 tsolmitriptaanin kliinisessä käytössä ei ole odotettavissa genotoksisia vaikutuksia.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei todettu kasvaimia, joilla olisi merkitystä tsolmitriptaanin 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 pakkauskoot

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. Pakkauskoot 1, 2 ja 6 nenäsumutinta.

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

Kaikkia pakkauskokoja 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

13.07.2018