

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.

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

Suosittelut 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)

Tsolmitriptaani-tablettien 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

Tsolmitriptaaniin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole varmistettu. Zomig Rapimeltin käyttöä ei siksi suositella iäkkäille.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tsolmitriptaaniin 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 hypertonia ja lievä, kontrolloimaton hypertonia.

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 postmenopausaalisin 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 kiristyneen tunnetta rintakehässä (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydänsairauden oireita ilmenee, tsolmitriptaaniin 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.

Potilaille, joilla on fenylyketoniuriaa tulee kertoa, että tsolmitriptaani sisältää fenylylalaniinia (aspartaamin ainesosa). Yhdessä 2,5 mg:n tabletissa on 2,81 mg fenylylalaniinia ja yhdessä 5 mg:n tabletissa on 5,62 mg fenylylalaniinia.

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

Serotoniinioireyhtymää (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 tsolmitriptaanin 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 päänsärkyä lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Mikäli tällaista esiintyy tai epäillään, potilasta tulee kehottaa ottamaan lääkäriin yhteyttä ja lääkitys tulee keskeyttää. Lääkkeiden liikkakäytöstä johtuvaa päänsärkyä tulee epäillä potilailla, joilla on jatkuva tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta (tai johtuen) päänsärkyä lääkkeiden säännöllisestä käytöstä.

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 tsolmitriptaanin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

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

Moklobemidin, spesifisen MAO-A:n estäjän, käytön jälkeen tsolmitriptaanin 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 moklobemidia annetaan enemmän kuin 150 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Simetidiinin, yleisen P450-inhibiittorin käytön jälkeen tsolmitriptaanin 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 24 tunnin aikana.

Yleiseen yhteisvaikutusprofiiliin perustuen ei yhteisvaikutuksia spesifisten CYP 1A2:n estäjien kanssa voida sulkea pois. Siksi samaa annosten vähentämistä suositellaan tämäntyyppisten yhdisteiden kuten fluvoksamiinin ja kinolonien (esim. siprofloksasiini) kanssa.

Selegiliinillä (MAO-B:n estäjä) ja fluoksetiinilla (selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä; SSRI) ei ollut farmakokineettistä yhteisvaikutusta tsolmitriptaanin kanssa. Esille on kuitenkin tullut raportteja siitä, että potilaat ovat saaneet serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita (muutokset psyykkisessä tilassa, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) käytettyään samanaikaisesti selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI) ja

triptaaneja (ks. kohta 4.4).

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 tsolmitriptaaniin 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 elinkelpoisuuteen. Tsolmitriptaaniin käyttöä tulisi harkita vain silloin, kun odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Tutkimukset ovat osoittaneet, että tsolmitriptaani erittyy imettävien eläinten maitoon. Tsolmitriptaaniin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta 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 tsolmitriptaaniin annon jälkeen:

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot

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

Vapaaehtoiset koehenkilöt, jotka saivat yhden 50 mg tabletin suun kautta, tunsivat yleensä väsymystä.

Tsolmitriptaaniin eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia (ks. kohta 5.2), ja siksi potilaiden seuranta tsolmitriptaaniin 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 Farmakokinetiikka

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. Tsolmitriptaani imeytyminen on nopeaa. Terveiden vapaaehtoisten plasman tsolmitriptaani-pitoisuus nousee tunnissa 75 %:iin huippupitoisuudesta ja pysyy sen jälkeen suunnilleen tuolla tasolla 4–5 tuntia annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaani imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei osoittautunut kumuloituvan toistuvilla annoksilla.

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

Zomig Rapimeltin osoitettiin olevan biologisesti samanarvoinen konventionaalisen tabletin kanssa arvioituna tsolmitriptaani ja sen aktiivisen metaboliitin, 183C91:n, AUC:n ja C_{max} :n perusteella. Kliininen farmakologinen aineisto osoittaa, että suussa hajoavan tabletin tsolmitriptaani 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 lääkemuodoissa sama (mediaani 3 tuntia).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo (plasman ja virtsan päämetaboliitti), N-oksidi- sekä N-desmetyylianalogit. 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 terapeutista vaikutusta.

Eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, jonka jälkeen syntyneet metaboliitit erittyvät virtsaan. Yli 60 % yksittäisestä oraalista annoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa indolietikkahappo-metaboliittina) ja noin 30 % ulosteisiin pääasiassa muuttumattomana kantayhdisteenä.

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 10 ml/min/kg, josta neljännes on munuaispuhdistumaa. Munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulaarifiltraation nopeus, mikä viittaa renaaliseen tubulaariseen erittymiseen. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika tsolmitriptaanilla on 2,5–3 tuntia. Sen metaboliittien puoliintumisajat ovat samankaltaiset, mikä viittaa siihen, että niiden eliminaatio on muodostumisnopeudesta riippuvainen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tsolmitriptaaniin 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 pitenivät 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 (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 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.

Hiirillä 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 SN027512
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 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Grünenthal 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

13.07.2018