

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomig Rapimelt 2,5 mg smeltetablett

Zomig Rapimelt 5 mg smeltetablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 2,5 mg smeltetablett inneholder 2,5 mg zolmitriptan.

Hver 5 mg smeltetablett inneholder 5 mg zolmitriptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 2,5 mg smeltetablett inneholder 5 mg aspartam.

Hver 5 mg smeltetablett inneholder 10 mg aspartam.

Hver 2,5 mg smeltetablett inneholder 0,0000032 mg benzylalkohol.

Hver 5 mg smeltetablett inneholder 0,0000064 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Tabletten på 2,5 mg er hvit, flat, rund med skrå kant og er preget med «Z» på den ene siden.

Tabletten på 5 mg er hvit, flat, rund med skrå kant og er preget med «Z 5» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zomig Rapimelt er indisert hos voksne over 18 år for akutt behandling av hodepinefasen ved migrene med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering av Zomig Rapimelt ved behandling av akutt migreaneanfall er 2,5 mg. Zomig Rapimelt bør tas så tidlig som mulig ved første tegn på migrenehodepine, men er effektivt også når tablettene tas senere i forløpet.

Dersom symptomene kommer tilbake i løpet av 24 timer etter initial respons, kan en andre dose tas. Ved behov for en andre dose, bør man vente minst 2 timer etter første dose. Hvis pasienten ikke responderer på den første dosen, er det lite sannsynlig at en andre dose vil gi effekt ved det samme migreaneanfallet.

Hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende effekt etter en dose på 2,5 mg, kan 5 mg Zomig Rapimelt vurderes ved senere anfall.

Den totale døgndosen skal ikke overstige 10 mg. Zomig Rapimelt skal ikke tas mer enn 2 ganger i døgnet

Zomig Rapimelt har ikke indikasjon for profylaktisk behandling av migrene.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn (under 12 år)

Sikkerhet og effekt av zolmitriptan hos barn i alderen fra fødsel til <12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Zomig Rapimelt anbefales derfor ikke til barn.

Ungdom (12-17 år)

Effekt av Zomig tabletter hos barn i alderen 12 til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Zomig Rapimelt tabletter anbefales derfor ikke til ungdom.

Spesielle populasjoner

Eldre (>65 år)

Sikkerhet og effekt av zolmitriptan hos individer over 65 år har ikke blitt fastslått, og Zomig Rapimelt anbefales derfor ikke til eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Metaboliseringen av zolmitriptan er redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en maksimaldose på 5 mg i døgnet. Det er imidlertid ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved kreatininclearance over 15 ml/min (se pkt. 4.3 og 5.2).

Interaksjoner som krever dosejustering (se pkt. 4.5)

Anbefalt maksimaldose er 5 mg zolmitriptan per døgn for pasienter som tar MAO-A-hemmere.

Anbefalt maksimaldose er 5 mg zolmitriptan per døgn for pasienter som tar cimetidine.

Anbefalt maksimaldose er 5 mg zolmitriptan per døgn for pasienter som tar spesifikke hemmere av CYP 1A2, som fluvoksamin og kinoloner (f.eks. ciprofloksacin).

Administrasjonsmåte

Blisterpakningen skal åpnes som vist på folien (tablettene skal ikke presses gjennom folien). Zomig Rapimelt-tabletten skal plasseres på tungen, hvor den løses opp og svelges med spytt.

Tabletten behøver ikke tas med væske. Tabletten oppløses på tungen og svelges sammen med spytt. Denne formuleringen kan benyttes når væske ikke er tilgjengelig, eller for å unngå kvalme og brekninger som kan følge inntak av tabletter med væske. En forsinkelse i absorpsjonen av zolmitriptan fra Zomig Rapimelt kan imidlertid forekomme og dermed forsinke effekten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Moderat eller alvorlig hypertensjon eller ved ubehandlet mild hypertensjon.

Denne klassen av legemidler (5-HT_{1B/1D} reseptoragonister) har blitt assosiert med koronar vasospasme, og av den grunn ble pasienter med iskemisk hjertesykdom ekskludert fra kliniske studier. Zolmitriptan

skal derfor ikke gis til pasienter som har hatt hjerteinfarkt eller som har iskemisk hjertesykdom, koronar vasospasme (Prinzmetals angina), perifer karsykdom eller pasienter som har symptomer eller tegn som svarer til iskemisk hjertesykdom.

Samtidig bruk av ergotamin, ergotaminderivater (inkludert metysergid), sumatriptan, naratriptan og andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Zolmitriptan bør ikke brukes av pasienter med cerebrovaskulær sykdom (CVA) eller transitoriske iskemiske anfall (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance under 15 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Preparatet skal kun gis til pasienter hvor en klar migrenediagnose er fastslått. Som ved annen akutt migrenebehandling, bør andre alvorlige nevrologiske lidelser utelukkes hos pasienter som tidligere ikke er diagnostisert med migrene, og hos migrenepasienter med atypiske symptomer. Zolmitriptan er ikke indisert ved hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrene. Slag og andre cerebrovaskulære hendelser er rapportert ved bruk av 5-HT_{1B/1D}-agonister. Risiko for visse cerebrovaskulære hendelser kan foreligge hos pasienter med migrene.

Zolmitriptan bør ikke administreres til pasienter med symptomgivende Wolff-Parkinson-White syndrom eller arytmier forårsaket av andre ledningsforstyrrelser i hjerte.

Som for andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister har det i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om koronar vasospasme, angina pectoris og hjerteinfarkt. Zolmitriptan bør ikke gis til pasienter med risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom (f.eks. røyking, hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, arvelighet) uten tidligere kardiovaskulær utredning (se pkt. 4.3). Man bør være spesielt oppmerksom på postmenopausale kvinner og menn over 40 år med disse risikofaktorene. En slik evaluering identifiserer imidlertid ikke alle pasienter med hjertesykdom, og i svært sjeldne tilfeller har alvorlige hjerteproblemer oppstått hos pasienter uten underliggende kardiovaskulær sykdom.

Som for andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister, er tunghets-, trykk- eller tranghetsfølelse over prekordium rapportert etter behandling med zolmitriptan (se pkt. 4.8). Hvis pasienten får brystmerter eller symptomer som kan tyde på iskemisk hjertesykdom, bør det ikke tas flere doser zolmitriptan før en passende medisinsk utredning er gjort.

Som for andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister er det sett en forbigående økning i det systemiske blodtrykket hos pasienter med eller uten hypertensjon i anamnesen. I svært sjeldne tilfeller har disse økningene i blodtrykket vært forbundet med signifikante kliniske hendelser. Anbefalte dosering for zolmitriptan skal ikke overstiges.

Serotonergt syndrom har blitt rapportert ved samtidig bruk av triptaner og serotonerge legemidler, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) og serotonin- og -noradrenalinreopptakshemmere (SNRIs). Serotonergt syndrom er en potensiell livstruende tilstand og diagnosen er sannsynsynlig dersom (ved tilstedeværelse av et serotonergt ledemiddel) ett av følgende blir observert:

- Spontan klonus
- Induserbar eller okulær klonus med agitasjon eller diaforese
- Tremor og hyperrefleksi
- Hypertoni og kroppstemperatur > 38 °C samt induserbar eller okulær klonus.

Hvis samtidig behandling med Zomig Rapimelt og en SSRI eller en SNRI er nødvendig, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved oppstart av behandling og doseøkning (se pkt. 4.5)

Seponering av de serotonerge legemidlene fører vanligvis til rask bedring. Behandlingen avhenger av symptomenes art og alvorlighetsgrad.

Langvarig bruk av alle typer smertestillende legemidler mot hodepine kan forverre hodepine. Dersom dette erfares eller mistenkes, bør medisinsk råd søkes og behandling seponeres. Diagnosen hodepine grunnet overforbruk av legemidler skal mistenkes hos pasienter som har hyppig eller daglig hodepine tross (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Zomig Rapimelt 2,5 mg inneholder 5 mg aspartam i hver 2,5 mg smeltetablett.

Zomig Rapimelt 5 mg inneholder 10 mg aspartam i hver 5 mg smeltetablett.

Aspartam er en kilde til fenylalanin. Pasienter med fenylketonuri bør informeres om at Zomig Rapimelt inneholder fenylalanin (en bestanddel av aspartam). Hver 2,5 mg og 5 mg smeltetablett inneholder henholdsvis 2,81 mg og 5,62 mg fenylalanin.

Det foreligger verken prekliniske eller kliniske data for å gjøre en vurdering på bruk av aspartam til spedbarn under 12 uker.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

Zomig Rapimelt 2,5 mg inneholder 0,0000032 mg benzylalkohol i hver smeltetablett.

Zomig Rapimelt 5 mg inneholder 0,0000064 mg benzylalkohol i hver smeltetablett.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har vært gjort med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoksetin, rifampicin og propranolol. Det ble ikke funnet klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller for zolmitriptan eller den aktive metabolitten.

Data fra friske frivillige tyder ikke på farmakokinetisk eller klinisk signifikant interaksjon mellom zolmitriptan og ergotamin. Imidlertid er det i teorien en økt risiko for spasmer i koronarkar, og samtidig administrering er derfor kontraindisert. Det bør gå minst 24 timer etter bruk av ergotaminholdige legemidler før zolmitriptan administreres. I motsatt tilfelle bør det gå minst seks timer etter bruk av zolmitriptan før ergotaminholdige legemidler administreres (se pkt. 4.3).

Administrering av moklobemid, en spesifikk MAO-A hemmer, ga en liten økning (26 %) i AUC for zolmitriptan, og en 3 -foldig økning i AUC for den aktive metabolitten. Som en følge av dette anbefales en maksimaldose på 5 mg zolmitriptan i døgnet til pasienter som bruker en MAO-A-hemmer. Legemidlene bør ikke brukes samtidig hvis moklobemid administreres i høyere doser enn 150 mg to ganger daglig.

Etter administrering av cimetidin, en generell P450-hemmer, økte halveringstiden for zolmitriptan med 44 % og AUC økte med 48 %. I tillegg ble halveringstiden og AUC for den aktive N-desmetylerte metabolitten N-desmetylzolmitriptanfordoblet. For pasienter som bruker cimetidin anbefales en maksimaldose av zolmitriptan på 5 mg i døgnet. Basert på den totale interaksjonsprofilen, kan interaksjon med spesifikke hemmere av CYP 1A2 ikke utelukkes. Derfor anbefales samme dosereduksjon for zolmitriptan ved samtidig behandling med preparater i denne gruppen, slik som fluvoksamin og kinoloner (f. eks. ciprofloksacin).

Selegilin (en MAO-B-hemmer) og fluoksetin (et SSRI) ga ingen farmakokinetiske interaksjoner med zolmitriptan. Imidlertid finnes det rapporter som beskriver pasienter med symptomer forenlig med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og triptaner (se pkt. 4.4).

Uønskede effekter kan opptre hyppigere ved samtidig bruk av triptaner og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Som for andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, kan zolmitriptan forsinke absorpsjonen av andre legemidler.

Samtidig administrering av andre 5-HT_{1B/1D}-agonister innen 24 timer etter behandling med zolmitriptan bør unngås. På samme måte bør administrering av zolmitriptan innen 24 timer etter bruk av andre 5-HT_{1B/1D}-agonister unngås.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten for dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke klarlagt. Dyrestudier viser ingen direkte teratogen effekt. Imidlertid har visse funn i embryotoksisitetsstudier antydnet nedsatt levedyktighet til embryoet. Zolmitriptan bør kun administreres dersom fordelene av behandlingen for den gravide er større enn enhver mulig risiko for fosteret.

Amming

Studier viser at zolmitriptan passerer over i morsmelk hos diegivende dyr. Opplysninger om overgang i morsmelk hos mennesker foreligger ikke. Forsiktighet må utvises ved eventuell bruk av zolmitriptan hos ammende. Amming bør unngås de første 24 timer etter tablettinntak, for å minimere eksponeringen av barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zomig Rapimelt har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hos en liten gruppe friske frivillige så man ingen signifikant påvirkning av prestasjonsevne i psykomotoriske tester ved doser opp til 20 mg zolmitriptan. Forsiktighet anbefales for pasienter som utfører krevende oppgaver (f.eks. kjører bil eller betjener maskiner), da trøtthet og andre symptomer kan opptre ved et migreneanfall.

4.8 Bivirkninger

Mulige bivirkninger er vanligvis forbigående, oppstår vanligvis innen fire timer etter dosering, forekommer ikke hyppigere ved gjentatt dosering og opphører oftest spontant uten ytterligere behandling.

Følgende definisjoner angir frekvensen av bivirkningene:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Innenfor hver frekvensgruppering, presenteres bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger har vært rapportert ved bruk av zolmitriptan:

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Unormal eller forstyrret sansefølelse Svimmelhet Hodepine Hyperestesi Parestesi Trøtthet

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
		Varmefølelse
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Takykardi
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt Angina pectoris Koronar vasospasme
Karsykdommer	Mindre vanlige	Lett blodtrykksstigning Forbigående stigninger i det systemiske blodtrykket
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter Kvalme Oppkast Munntørhet Dysfagi
	Svært sjeldne	Iskemi eller infarkt (f.eks intestinal iskemi, intestinal infarkt, miltinfarkt), som kan ses i form av blodig diaré eller abdominale smerter
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsvakhet Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Polyuri Økt hyppighet av vannlating
	Svært sjeldne	Vannlatingstrang
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni Tyngdefølelse, tranghetsfølelse, smerte eller trykkende følelse i strupe, hals, ekstremiteter eller bryst.

Noen av symptomene kan være relatert til selve migreaneanfallet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Hos frivillige forsøkspersoner gitt en enkel oral dose på 50 mg zolmitriptan var døsighet hyppig forekommende.

Halveringstiden for zolmitriptan tabletter er 2,5-3 timer (se pkt. 5.2). Det er derfor nødvendig å holde pasienter med overdose av zolmitriptan under observasjon i minst 15 timer, eller til symptomer på overdosering opphører.

Det finnes ingen spesifikk antidot til zolmitriptan. I tilfelle alvorlig forgiftning anbefales intensiv medisinsk overvåkning, inkludert etablere og opprettholde frie luftveier, sikre tilfredsstillende oksygenering og oksygenering samt kardiovaskulær overvåkning og støttebehandling.

Eventuell effekt av hemodialyse eller peritonealdialyse på serumkonsentrasjonen av zolmitriptan er ukjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv serotonin (5HT₁)-agonist.
ATC-kode: N02C C03

Virkningsmekanisme

Zolmitriptan har vist seg å være en selektiv agonist for 5-HT_{1B}—/_{1D} reseptorer som medierer vaskulær kontraksjon. Zolmitriptan har høy affinitet til human rekombinant 5-HT_{1B} og 5-HT_{1D} reseptorer, og liten affinitet til 5-HT_{1A}-reseptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet til eller farmakologisk aktivitet på andre 5-HT-reseptorer av subtypene 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄. Det samme gjelder adrenerge, histaminerger, muskarinerger eller dopaminerger reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

I dyremodeller gir zolmitriptan vasokonstriksjon av arteria carotis. I tillegg, tyder dyreeksperimentelle studier på at zolmitriptan hemmer både sentral og perifer aktivitet i trigeminusnerven. Dette medfører at frisetting av neuropeptidene (calcitonin gen relatert peptid (CGRP), vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) og substans P) hemmes.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier med Zomig administrert som vanlige tabletter er effekt påvist etter én time. Effekten på hodepine og andre migrenesymptomer som kvalme, fotofobi og fonofobi tiltar over en periode på 2-4 timer.

Zolmitriptan administrert som vanlige orale tabletter er gjennomgående effektiv ved behandling av migrene med eller uten aura, samt ved menstruasjonsrelatert migrene. Det er ikke dokumentert at zolmitriptan i vanlig tablettform kan forhindre migrenehodepine når det tas i aurafasen. Zomig Rapimelt bør derfor tas i hodepinefasen av migrene.

Pediatrisk populasjon

En kontrollert klinisk studie med 696 ungdommer med migrene kunne ikke vise at zolmitriptan tabletter i doser på 2,5 mg, 5 mg og 10 mg var mer effektiv enn placebo. Effekt kunne ikke bekreftes.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av Zolmig i vanlig tablettform, absorberes zolmitriptan hurtig og godt (minst 64 %) etter peroralt inntak hos mennesker. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten av modersubstansen er ca. 40 %.

Hos friske forsøkspersoner som har fått en enkelt dose viser zolmitriptan, og dens aktive metabolitt N-desmetyl, doseproporsjonal AUC og C_{max} i doseområdet 2,5-50 mg. Absorpsjonen av zolmitriptan er rask. Hos friske frivillige er 75 % av C_{max} oppnådd innen 1 time og plasmakonsentrasjonen av zolmitriptan opprettholdes deretter på omtrent dette nivået inntil 4-5 timer etter dosering. Absorpsjonen av zolmitriptan er uavhengig av samtidig matinntak. Det er ingen holdepunkter for akkumulering ved gjentatt dosering av zolmitriptan.

Plasmakonsentrasjonen av zolmitriptan og dets metabolitter er lavere de første 4 timene etter administrering av legemidlet under et migreaneanfall sammenlignet med en migrenefri periode. Dette tyder på forsinket absorpsjon som samsvarer med forsinket magesekkstømming sett ved migreaneanfall.

Zomig Rapimelt ble funnet å være bioekvivalent med vanlige tabletter med hensyn til AUC og C_{maks} for zolmitriptan og dens aktive metabolitt N-desmetylzolmitriptan. Kliniske farmakologidata viste at t_{maks} for zolmitriptan kan oppnås senere for smeltetablettene (fra 0,6 til 5 timer, median 3 timer) sammenlignet med de vanlige tablettene (fra 0,5 til 3 timer, median 1,5 timer). T_{maks} for den aktive metabolitten N-desmetylzolmitriptan var tilsvarende for begge formuleringene (median 3 timer).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet etter intravenøs administrasjon er ca. 2,4 l/kg. Plasmaproteinbindingen av zolmitriptan og N-desmetylmetabolitten er lav (ca. 25 %).

Biotransformasjon

Zolmitriptan metaboliseres via CYP1A2, og den aktive metabolitten N-desmetylzolmitriptan metaboliseres via monoamin oksidase A (MAOA) enzymesystem. Det er 3 hovedmetabolitter: indoleddiksyre (hovedmetabolitt i plasma og urin), N-oksid- og N-desmetyl-analogene. N-desmetylmetabolitten er den eneste aktive metabolitten. N-desmetylmetabolitten er også en 5HT_{1B/1D}-reseptoragonist og er 2 til 6 ganger så potent som zolmitriptan i dyremodeller. Plasmakonsentrasjonen av N-desmetylmetabolitten er omtrent halvparten av modersubstansens, og den bidrar sannsynligvis til den terapeutiske effekten av Zomig.

Eliminasjon

Zolmitriptan elimineres hovedsakelig via metabolisering i leveren fulgt av ekskresjon av metabolittene i urinen. Over 60 % av en enkeltdose skilles ut i urinen (hovedsakelig som metabolitten indoleddiksyre), mens ca. 30 % utskilles uforandret i feces.

Etter intravenøs injeksjon er gjennomsnittlig total plasmaclearance ca. 10 ml/min/kg. Omlag en fjerdedel av dette er renal clearance. Renal clearance er større enn den glomerulære filtrasjonsraten, noe som tyder på renal tubulær sekresjon. Zolmitriptan har en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på 2,5-3 timer. Halveringstiden for metabolittene er tilsvarende, noe som tyder på at utskillelsen er begrenset av dannelseshastigheten.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av zolmitriptan og metabolittene ble redusert (7-8 ganger) hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske personer, selv om AUC for modersubstansen og den aktive metabolitten kun ble litt forhøyet (henholdsvis 16 % og 35 %) med 1 times økning i halveringstid til 3-3,5 timer. Verdiene er innenfor de verdier som ble sett hos friske individer.

Nedsatt leverfunksjon

En studie for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til zolmitriptan viste at AUC og C_{max} økte med henholdsvis 94 % og 50 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og med henholdsvis 226 % og 47 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske frivillige. Eksponeringen for metabolittene, inkludert den aktive, ble redusert. For den aktive metabolitten N-desmetylzolmitriptan ble AUC og C_{max} redusert med henholdsvis 33 % og 44 % hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og med henholdsvis 82 % og 90 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Farmakokinetikken for zolmitriptan hos eldre friske individer var tilsvarende farmakokinetikken hos unge friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier med enkelt og gjentatt dosering ble effekter kun observert ved doser som i stor grad overskred maksimal human eksponering. Dette indikerer liten klinisk relevans.

Funn fra *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetsstudier viser at gentoksiske effekter av zolmitriptan ikke kan forventes ved klinisk bruk.

Ingen tumorer relevante for klinisk bruk ble sett ved karsinogenitetsstudier hos mus og rotte.

Som for andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister, bindes zolmitriptan til melanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Aspartam E951
Sitronsyre, vannfri
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Smakstilsetning, appelsin (inneholder benzylalkohol)
Natriumhydrogenkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2,5 mg smeltetablett: 3 år
5 mg smeltetablett: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminiumlaminat med avtrekkbar folie (Alu/Alu) med 2,5 mg eller 5 mg tabletter.
Kartonger som inneholder 2,6 eller 12 (2x6) tabletter med eller uten foldekartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

2,5 mg: 03-1694
5 mg: 03-1695

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.07.2003
Dato for siste fornyelse: 24.10.2006

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2024