

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomig Nasal 5 mg/dose neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zomig Nasal 5 mg/dose inneholder zolmitriptan 50 mg/ml tilsvarende zolmitriptan 5 mg/dose.

Løsningen er bufret til pH 5.0.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning

En klar, fargeløs til gul løsning. I glass ampulle inne i en enkeltdose neseppray beholder.

Beholderen er kun beregnet for engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zomig Nasal er indisert til:

Voksne: akutt behandling av hodepinefasen ved migrene med eller uten aura. Cluster hodepine.

Ungdom (12-17 år): Akutt behandling av hodepinefasen ved migrene med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av migrene

Voksne og ungdommer (fra 12 år)

Anbefalt dosering med neseppray ved behandling av akutt migreneanfall er 5 mg.

Bør tas ved første tegn på migrenehodepine, men er effektivt også når den 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 migreneanfallet.

For voksne pasienter er nesesprøyen et alternativ til vanlige tabletter og smeltetabletter, og kan være spesielt gunstig for pasienter som opplever kvalme og brekninger under migreneanfallet. Det er imidlertid verdt å merke seg at identiske doser av Zomig Nasal og Zomig tabletter ikke nødvendigvis gir identisk effekt (se pkt. 5.1).

Den totale døgndosen skal ikke overstige 10 mg. Derfor skal det ikke doseres mer enn 2 doser zolmitriptan 5 mg i løpet av ett døgn.

Behandling av cluster hodepine

Anbefalt dosering ved cluster hodepine er 5 mg eller 10 mg. Hvis en pasient ikke oppnår tilfredsstillende effekt av 5 mg er det mulig at 10 mg kan gi effekt ved et senere anfall. Det anbefales at Zomig Nasal tas så raskt som mulig etter at cluster hodepinen har startet.

Den totale døgndosen skal ikke overstige 10 mg. Derfor skal det ikke doseres mer enn 1 dose zolmitriptan 10 mg (2 spray à 5 mg på en gang) eller 2 doser zolmitriptan 5 mg i løpet av ett døgn.

Zomig Nasal har ikke indikasjon for profylaktisk behandling av migrene eller cluster hodepine.

Pediatrisk populasjon

Barn (under 12 år)

Klinisk effekt av Zomig Nasal hos barn i alderen 6 til < 12 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 6 år. Bruk av Zomig Nasal hos barn < 12 år anbefales derfor ikke.

Spesielle populasjoner

Eldre (> 65 år)

Sikkerhet og klinisk effekt av Zomig Nasal er ikke dokumentert hos personer over 65 år, og preparatet anbefales derfor ikke til denne aldersgruppen.

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)

For pasienter som tar MAO-A-hemmere, cimetidin eller spesifikke hemmere av CYP 1A2, som for eksempel fluvoksamin og kinoloner (f.eks. ciprofloksacin) er anbefalt maksimumsdose 5 mg per døgn.

Administrasjonsmåte

Zomig Nasal gis som en enkeltdose i ett nesebor.

Pasienter med cluster hodepine kan ha tett nesebor på samme side som de har smerter. Det anbefales da å administrere Zomig Nasal i motsatt nesebor.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Moderat eller alvorlig hypertensjon eller ukontrollert mild hypertensjon.

Klassen 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister har vært assosiert med koronar vasospasme, og av den årsak er pasienter med iskemisk hjertesykdom ekskludert fra kliniske studier.

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

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

Pasienter med cerebrovaskulær sykdom eller transitoriske iskemiske anfall (TIA) i anamnesen.

Pasienter med kreatininclearance under 15 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Preparatet skal kun gis til pasienter som har fått stilt en klar diagnose med migrene eller cluster hodepine. Andre alvorlige nevrologiske lidelser bør utelukkes før man behandler pasienter med nydiagnostisert migrene, cluster hodepine eller migrenepasienter med atypiske symptomer.

Zolmitriptan bør ikke brukes ved hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrene.

Migrenepasienter kan ha risiko for visse cerebrovaskulære hendelser. Hjerneblødning, subaraknoidalblødning, slag og andre cerebrovaskulære hendelser er rapportert hos pasienter som behandles med 5HT_{1B/1D} reseptoragonister. Disse pasientene har større risiko for cerebrovaskulære hendelser.

Bør ikke administreres til pasienter med symptomgivende Wolff-Parkinson-White syndrom eller arytmier forårsaket av andre ledningsforstyrrelser.

5-HT_{1B/1D} reseptoragonister har i meget sjeldne tilfeller vært assosiert med koronar vasospasme, angina pectoris og hjerteinfarkt. Pasienter med risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom (f.eks. røyking, hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, arvelig predisponert) bør utredes før behandling med zolmitriptan startes (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 kardiale hendelser oppstått hos pasienter uten underliggende kardiovaskulær sykdom.

Som for andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, er tunghets-, spennings- eller trykkfølelse over prekordium observert 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 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 sjeldne tilfeller har disse økningene i blodtrykket vært forbundet med signifikante kliniske hendelser. Den anbefalte dosen med 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 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 inntak av ethvert smertestillende legemiddel til bruk mot hodepine, kan medføre en forverring av hodepinen (MOH – medication–overuse headache). Dersom denne situasjonen oppstår eller mistenkes, bør lege kontaktes og behandling seponeres. Ved overforbruk av smertestillende bør diagnosen MOH mistenkes dersom pasienter har daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig inntak av smertestillende tabletter for hodepine.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Data fra friske frivillige tyder ikke på klinisk signifikant interaksjon mellom zolmitriptan og ergotamin. Imidlertid er det teoretisk en økt risiko for spasmer i koronarkar. Samtidig tilførsel er derfor kontraindisert. Det bør gå minst 24 timer etter tilførsel av legemiddel inneholdende ergotamin før zolmitriptan administreres. Omvendt bør det gå minst 6 timer etter tilførsel av zolmitriptan før legemiddel inneholdende ergotamin administreres (se pkt. 4.3).

Farmakokinetiske interaksjoner (effekter av zolmitriptan på farmakokinetikken til andre legemidler)

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 MAO-A

hemmer. Preparatene bør ikke brukes samtidig hvis moklobemid gis i høyere doser enn 300 mg per døgn.

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-desmetylmetabolitten (N-desmetylzolmitriptan) fordoblet. For pasienter som står på behandling med 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. Likevel finnes det rapporter som beskriver pasienter med symptomer forenlig med serotonin syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) ved samtidig bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og zolmitriptan (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 administrasjon av andre 5-HT_{1B/1D}-agonister innen 24 timer etter behandling med zolmitriptan bør unngås. På samme måte bør administrasjon av zolmitriptan innen 24 timer etter behandling med andre 5-HT_{1B/1D}-agonister unngås.

Farmakokinetiske interaksjoner (effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til zolmitriptan)

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

Absorpsjon og farmakokinetikk for nesepøylen endres ikke ved forutgående bruk av den sympatomimetiske vasokonstriktoren xylometazolin.

Interaksjonsstudiene som diskuteres ovenfor er utført i voksne pasienter, men det er ikke noe som tyder på at det skulle foreligge en annen interaksjonsprofil hos ungdommer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet for zolmitriptan hos gravide kvinner er ikke klarlagt. Dyreforsøk viser ikke tegn på direkte teratogen effekt. Imidlertid har visse funn i embryotoksisitetsstudier antydning av en effekt på overlevelsessevnen til embryoet. Preparatet bør kun benyttes hos gravide, dersom nytte av behandlingen anses å rettferdiggjøre mulig risiko for fosteret.

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hos en liten gruppe friske frivillige så man ingen signifikant påvirkning av prestasjonsevnene i psykomotoriske tester ved doser opp til 20 mg. Forsiktighet anbefales for pasienter som kjører bil eller betjener maskiner, da trøtthet og andre symptomer kan opptre ved et migreneanfall.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er vanligvis milde til moderate, av forbigående og ikke alvorlig natur og opphører oftest spontant uten spesielle tiltak. Eventuelle bivirkninger kommer vanligvis i løpet av de 4 første timene etter at dosen er inntatt, og forekommer ikke hyppigere ved gjentatt dosering.

Følgende definisjoner angir frekvensen av bivirkningene:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), 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	Svært vanlige	Smaksforstyrrelser
	Vanlige	Unormal eller forstyrret sansefølelse; Svimmelhet; Hodepine; Hyperestesi; Parestesi; Trøtthet; 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
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Neseblødning; Ubehagsfølelse i nesen; Ikke-infeksiøs rhinitt

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmerter; Kvalme; Oppkast/brekninger; Munntørrhet 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	Trengende vannlating
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni; Tyngdefølelse, tranghetsfølelse, smerte eller trykkende følelse i strupe, hals, ekstremiteter eller bryst.

Insidensen av lokale bivirkninger var doserelaterte.

Noen av symptomene kan være relatert til selve migreaneanfallet.

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighet er tilsvarende hos ungdom som hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Data fra en multisenter, dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert, klinisk crossoverstudie som involverte 168 pediatriske personer (6 – 11 år) med migrenehodepine, samt data fra etter markedsføring støtter bivirkningsprofilen. Type og alvorlighetsgrad av bivirkninger var lik som hos voksne. Det kan imidlertid ikke sies noe om frekvensene. Det ble ikke sett noen nye sikkerhetsproblemer for aldersgruppen som ble undersøkt, ut ifra den avsluttede pediatriske studien.

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 enkeltdose på 50 mg zolmitriptan var døsighet vanlig forekommende.

Halveringstiden er 2½-3 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 intet spesifikt antidot til zolmitriptan. I tilfelle alvorlig forgiftning,

anbefales intensiv medisinsk overvåkning, inkludert sikring av frie luftveier, tilfredsstillende ventilering og oksygenering, samt kardiovaskulær overvåkning.

Eventuell effekt av hemodialyse og peritoneal dialyse på serumkonsentrasjonen av zolmitriptan er ukjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive 5-HT₁-reseptoragonister, ATC-kode: N02C C03

Virkningsmekanisme

Zolmitriptan er vist å være en selektiv agonist for 5-HT_{1B/1D} reseptorer som medierer vaskulær kontraksjon. Zolmitriptan har høy affinitet til 5-HT_{1B/1D} reseptorer, men med liten bindingsevne 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, histaminerge, muskarinerge eller dopaminerge reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier viser at andelen pasienter som får bivirkninger øker med økende dose (se pkt. 4.8).

Akutt behandling av migrene

I en klinisk studie for Zomig Nasal som inkluderte over 1300 migrenepasienter som ble behandlet for opptil 3 migrene anfall, oppnådde man for de pasientene som fikk 5 mg/dose, 2 timer etter administrering en reduksjon av hodepine fra kraftig/moderat til mild/ingen ved 70 % av anfallene og smertefrihet ble oppnådd i 36 % av anfallene. De tilsvarende tallene for placebo var hhv. 31 % og 8 %. Statistisk signifikant initial effekt på hodepine ble sett allerede etter 15 minutter. Som følge av ulik farmakokinetisk profil for oral og nasal formulering, vil pasienter med nesespray kanskje ikke oppnå tilstrekkelig effekt ved senere tidspunkt sammenlignet med samme dose tabletter.

Zolmitriptan, administrert som tabletter, har sammenlignbar effekt ved behandling av migrene så vel med som uten aura, samt ved menstruasjonsrelatert migrene. Det er ikke dokumentert at zolmitriptan, administrert som tabletter, kan forhindre migrenhodepine når det tas i aurafasen. Zomig Nasal bør derfor tas i hodepinefasen.

Unge migrenepasienter (12-17 år)

En multisenter, dobbel-blind, randomisert placebo-kontrollert, 2-veis cross-over studie ble gjennomført for å evaluere effekten av zolmitriptan 5 mg nesespray ved akuttbehandling av hodepinefasen ved migrene. Studien inkluderte en enkeltblindet, placebo-behandling for hvert av de to anfallene, og inkluderte 171 evaluerbare ungdommer i alderen 12-17 år. Resultatene for de primære endepunktene: én times hodepinerespons (definert som en forbedring av migrenehodepineintensiteten fra alvorlig eller moderat til mild eller ingen hodepine) og to timers vedvarende hodepinerespons var henholdsvis 58,1 % versus 43,3 % ($p = 0,013$) og 51,4 % versus 33,1 % ($p = 0,003$) for zolmitriptan versus placebo. I tillegg var 27,7 % og 39,2 % av pasientene behandlet med zolmitriptan smertefrie etter henholdsvis én og to timer versus 10,2 % og 18,9 % av pasientene behandlet med placebo ($p < 0,001$).

Pediatrike migrenepasienter

En multisenter, dobbel-blind, randomisert placebo-kontrollert, 2-veis cross-over studie med en «open label» forlengelse ble utført for å evaluere effekten av zolmitriptan 5 mg; 2,5 mg eller 1 mg nesespray ved akutt behandling av migrenehodepine. Studien inkluderte en enkeltblind, placebo behandling for ett anfall og inkluderte 168 evaluerbare personer i alderen 6 til 11 år. Det primære endepunktet ble ikke nådd, og klinisk effekt for denne aldersgruppen ble ikke fastslått.

Akutt behandling av cluster hodepine

To kontrollerte kliniske studier med sammenlignbar design hadde totalt 121 pasienter, som fikk behandling for inntil 3 anfall av cluster hodepine. I en samlet analyse av disse to studiene viste Zomig Nasal 5 mg, 30 minutter etter administrasjon, en statistisk signifikant lindring av hodepinen fra svært alvorlig/alvorlig/moderat til mild/ingen hodepine hos 48,3 % av pasientene versus 19,3 % i placebogruppen. Tilsvarende resultater for zolmitriptan i en dose på 10 mg var 63,1 % for lindring av hodepinen og 44,0 % for smertefrihet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Zolmitriptan gitt som nesespray absorberes raskt og gjenfinnes i plasma innen 5 minutter etter dosering. En del av dosen absorberes direkte via nese/svelgrommet. Den individuelle farmakokinetiske profilen av zolmitriptan etter nesespray administrering viser tydelig to toppunkt 0,5 til 5 timer etter administrasjon. Median T_{max} er ca. 2 timer. 40 % av C_{max} oppnås innen 15 minutter når zolmitriptan nesespray administreres til friske frivillige.

Zolmitriptan metaboliseres ved CYP1A2, og danner en aktiv metabolitt, N-desmetylzolmitriptan (N-desmetylzolmitriptan). Den aktive metabolitten metaboliseres videre via MAO-A. For N-desmetylzolmitriptan er median T_{max} litt senere (ca. 5 timer etter doser på 5 mg). Plasmakonsentrasjonen av zolmitriptan og metabolitten N-desmetylzolmitriptan opprettholdes i opptil 6 timer, der gjennomsnittlig konsentrasjon etter 6 timer er ca. 40% av C_{max} for zolmitriptan og 60 % av C_{max} for N-desmetylzolmitriptan.

Eliminasjon av zolmitriptan og den aktive metabolitten N-desmetylzolmitriptan er sammenlignbar for oral og intranasal administrering, gjennomsnittlig halveringstid er ca. 3 timer. Biotilgjengeligheten ved intranasal administrering er 102 % sammenlignet med peroralt inntak.

Zolmitriptan absorberes hurtig og godt (minst 64 %) etter peroralt inntak hos mennesker. Den absolutte biotilgjengeligheten av morsubstansen er ca. 40 %.

Det finnes en aktiv N-desmetyl metabolitt, som også er en 5-HT_{1B/1D} reseptoragonist, og som i dyrestudier har vist 2-6 ganger høyere potens enn zolmitriptan.

Absorpsjonen av zolmitriptan er uavhengig av samtidig matinntak. Det er ingen holdepunkter for akkumulering ved gjentatt dosering ved peroralt inntak.

Plasmakonsentrasjonen av zolmitriptan og dets metabolitter er lavere de 4 første timene etter oralt inntak under et migreneanfall sammenlignet med en migrenefri periode. Dette tyder på forsinket absorpsjon, noe som kan forklares med forsinket magesekkstømming ved migreneanfall.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Det er 3 hovedmetabolitter: indoleddiksyremetabolitten (hovedmetabolitt i plasma og urin), N-oksido- og N-desmetyl-analogene. N-desmetylmetabolitten er den eneste farmakologisk aktive metabolitten. Plasmakonsentrasjonen av N-desmetylmetabolitten er omtrent halvparten av modersubstansens, og den bidrar sannsynligvis til den terapeutiske effekten

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 indoleddiksyre metabolitt), mens ca. 30 % utskilles uforandret i fæces.

Nesespray og konvensjonelle tabletter har sammenlignbar plasmakonsentrasjon og farmakokinetikk for zolmitriptan og de tre hovedmetabolittene.

Etter intravenøs injeksjon er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 10 ml/kg/min. Omlag en fjerdedel av dette er renal clearance. Renal clearance er større enn den glomerulære filtrasjonen, noe som tyder på renal tubulær sekresjon. Zolmitriptan har en gjennomsnittlig eliminasjons halveringstid på ca. 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 i forhold til friske frivillige. AUC for zolmitriptan og den aktive metabolitten ble kun moderat forhøyet (16 % respektive 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. Eksponering for metabolittene, inkludert den aktive metabolitten, 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 liknet farmakokinetikken hos yngre friske frivillige. De farmakokinetiske resultatene var tilsvarende hos ungdommer som hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Eksponeringen av zolmitriptan er tilsvarende eller noe redusert hos ungdom sammenliknet med hos voksne. Tilsvarende er eksponeringen av den aktive metabolitten noe økt. Forskjellene har sannsynligvis ingen klinisk betydning.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier etter singel- eller gjentatt dosering ble prekliniske effekter kun observert ved doser som langt overstiger maksimal human eksponering.

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

Ingen tumorer relevante for den kliniske anvendelsen ble sett ved karsinogenisitetsstudier hos mus og rotte.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri
Dinatriumfosfat (dihydrat eller dodekahydrat)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ph Eur Type I glass med klorbutyl-gummipropp i en endoseenhet som består av en beholder, en spraypumpe og en beskyttelseshette.

Pakningsstørrelser

6 x 0,1 ml endosespraybeholder.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Beskyttelseshetten må ikke fjernes før like før bruk. Se pakningsvedlegget for nærmere opplysninger.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-8594

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. mai 2002

Dato for siste fornyelse: 30. november 2006

10. OPPDATERINGSDATO

19.07.2023