

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolmitriptan STADA 2,5 mg tabletter
Zolmitriptan STADA 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zolmitriptan

Varje 2,5 mg tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan
Varje 5 mg tablett innehåller 5 mg zolmitriptan

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Zolmitriptan Stada tabletter är runda, flata, vita tabletter med fasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärk vid migrän med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

2,5 mg är rekommenderad dos för behandling av en migränattack. Det rekommenderas att Zolmitriptan Stada tabletter tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men är effektivt även när tabletterna tas i ett senare skede.

Om migränsymtomen återkommer inom 24 timmar efter ett initialt svar kan en andra dos tas. Vid behov av en andra dos bör man vänta minst 2 timmar.

Om patienten inte får någon effekt av en första dos är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om dosen 2,5 mg inte ger tillräcklig effekt kan dosen 5 mg övervägas för kommande attacker.

Den totala dygnsdosen ska inte överstiga 10 mg. Zolmitriptan Stada ska ej tas mer än 2 gånger under ett dygn.

Zolmitriptan Stada ska ej användas profylaktiskt.

Pediatrisk population

Barn (under 12 år)

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan tabletter har ej utvärderats hos pediatriska patienter. Användning av Zolmitriptan Stada till barn rekommenderas därför inte.

Ungdomar (12 - 17 år)

Klinisk effekt av zolmitriptan tabletter kunde inte visas i en placebokontrollerad klinisk studie bland ungdomar i åldern 12-17 år. Användning av Zolmitriptan Stada tabletter till ungdomar rekommenderas därför inte.

Äldre (över 65 år)

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan har ej visats hos individer över 65 år. Användning av Zolmitriptan Stada till äldre rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Zolmitriptans metabolism är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en högsta dos av 5 mg per dygn. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Interaktioner som kräver dosjustering: (se avsnitt 4.5)

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg inom 24 timmar. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som tar cimetidin. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som tar specifika CYP 1A2-inhibitorer såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mentol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Medelsvår till svår hypertoni och mild obehandlad hypertoni.

Klassen 5HT_{1B/1D}receptoragonister har förknippats med spasmer i hjärtats kranskärl och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan rekommenderas därför inte till patienter som haft hjärtinfarkt eller har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetal's angina) eller perifer kärlsjukdom. Detsamma gäller patienter som har symtom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig användning av zolmitriptan tillsammans med ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance understigande 15 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Zolmitriptan ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar en patient med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra

cerebrovaskulära tillstånd har rapporterats för patienter som behandlas med 5HT_{1B/1D} agonister. Risk för vissa cerebrovaskulära komplikationer kan föreligga hos patienter med migrän.

Zolmitriptan ska ej ges till patienter med symtomgivande Wolff-Parkinson-White-syndrom eller hjärtarytmier associerade med andra överledningsrubbningar.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D} agonister har koronarkärlspasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. Zolmitriptan bör inte förskrivas till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, ärftliga faktorer) utan att först utreda för existerande hjärtsjukdom (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas för postmenopausala kvinnor och män över 40 år med dessa riskfaktorer. Utvärderingen kan dock inte identifiera alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtproblem uppstått hos patienter utan underliggande hjärtkärlsjukdom.

Som för andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister har tyngd-, spännings- eller tryckkänsla i hjärtrakten rapporterats efter behandling med zolmitriptan (se avsnitt 4.8). Om patienten får bröstsmärtor eller symtom som kan tala för ischemisk hjärtsjukdom, bör man ej ta ytterligare doser zolmitriptan förrän lämplig utredning gjorts.

Som för andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister har övergående blodtryckshöjning rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa ökningarna varit förknippade med kliniskt signifikanta tillstånd. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska ej överskridas.

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Serotonergt syndrom (som inkluderar förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI). Reaktionerna kan vara allvarliga. Om samtidig behandling med zolmitriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är kliniskt befogat, rekommenderas lämplig observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart, dosökning och tillägg av annan serotonerg behandling (se avsnitt 4.5).

Långvarig behandling med smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation är känd eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk på grund av medicinsk överbehandling bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoxetin, rifampicin och propranolol. Inga kliniskt relevanta skillnader vad gäller de farmakokinetiska egenskaperna för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga tyder inte på några kliniskt relevanta interaktioner mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för spasm i kranskärlen och samtidig tillförsel är därför kontraindicerad. Det bör gå minst 24 timmar efter tillförsel av läkemedel innehållande ergotamin innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter tillförsel av zolmitriptan innan ergotamin-innehållande läkemedel ges (se avsnitt 4.3).

Efter administrering av moklobemid, en specifik MAO-A-hämmare, sågs en liten ökning (26 %) i AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC av den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas högst 5 mg zolmitriptan per dygn till patienter som samtidigt behandlas med MAO-A

hämmare. Dessa läkemedel ska ej ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter tillförsel av cimetidin, en generell P_{450} -hämmare, ökade halveringstiden av zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom sågs en tvåfaldig ökning av halveringstiden och AUC för den aktiva metaboliten, N-desmetylm metaboliten (183C91).

Högst 5 mg zolmitriptan per dygn rekommenderas till patienter som samtidigt behandlas med cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika hämmare av CYP 1A2 inte uteslutas och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användande av läkemedel av denna typ – t.ex. fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B-hämmare) och fluoxetin (SSRI) uppvisade inga farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symtom som överensstämmer med serotonergt syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

Som andra $5HT_{1B/1D}$ receptor-agonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig tillförsel av andra $5HT_{1B/1D}$ -agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör tillförsel av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra $5HT_{1B/1D}$ -agonister undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid graviditet har inte klarlagts. Utvärderingen av djurstudier har ej visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder på nedsatt livsduglighet hos embryon. Zolmitriptan ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att vinsterna av behandlingen av modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Djurstudier har visat att zolmitriptan passerar över i modersmjölken. Det finns inga data vad gäller zolmitriptan och passage över i modersmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iakttas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter tablettintag för att minimera exponeringen av barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos en liten grupp friska frivilliga sågs ingen signifikant försämring av prestationsförmågan i psykomotoriska tester där zolmitriptan gavs i doser upp till 20 mg. Försiktighet rekommenderas för patienter som kör bil eller sköter maskiner eftersom trötthet och andra symtom kan uppträda under en migränattack.

4.8 Biverkningar

Eventuella biverkningar är vanligen övergående, uppträder i regel inom 4 timmar, har inte högre frekvens vid upprepade dosering och försvinner oftast spontant utan åtgärd.

Följande definitioner gäller för frekvensen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats för zolmitriptan:

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförmimelse; Yrsel; Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värme känsla
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Myokardinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasm
Blodkärl	Mindre vanliga	Lätt blodtrycksförhöjning; Övergående blodtrycksökningar
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi
	Mycket sällsynta	Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt), vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet; Myalgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Polyuri; Frekventa urinträngningar
	Mycket sällsynta	Akuta urinträngningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni; Tyngdkänsla, åtstrammingskänsla, smärta eller tryck i strupe, hals, extremiteter eller bröstorg.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Friska individer som fått perorala singeldoser av 50 mg zolmitriptan upplever vanligen sedering.

Halveringstiden för zolmitriptan är 2,5 - 3 timmar (se avsnitt 5.2) varför patienten efter en överdos bör övervakas under åtminstone 15 timmar eller så länge som symtom kvarstår.

Det finns ingen specifik antidot för zolmitriptan. Vid svåra intoxikationer rekommenderas intensivvårdsbehandling, inklusive säkerställande och upprätthållande av öppna luftvägar, säkerställande av syresättning och andning, samt övervakning och understödjande behandling av cirkulationsorganen.

Det är inte känt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationen av zolmitriptan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva serotonin (5HT₁) agonister
ATC-kod: N02C C03

Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5HT_{1B/1D} receptorer som medierar vaskulär kontraktion. Zolmitriptan har hög affinitet till humana rekombinanta 5HT_{1B} och 5HT_{1D} receptorer, men en ringa affinitet till 5HT_{1A} receptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet eller farmakologisk aktivitet vad gäller andra 5HT-receptorer av subtyp 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄. Detsamma gäller adrenerga, histaminerga, muskarinerga eller dopaminerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller ger zolmitriptan vasokonstriktion av arteria carotis. Djurexperimentella studier tyder på att zolmitriptan inhiberar såväl central som perifer aktivitet i trigeminusnerven, genom hämning av neuropeptidfrisättningen (kalcitoninogenrelaterad peptid (CGRP), vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P).

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har effekt påvisats efter en timme. Efter 2 till 4 timmar ökar effekten mot huvudvärk och andra migränsymtom, såsom illamående, fotosensitivitet och ljudkänslighet.

Zolmitriptan har jämförbar effekt vid behandling av migrän, såväl med som utan aura, samt vid migrän i samband med menstruation. Det har ej visats att zolmitriptan kan förhindra migränhuvudvärk om tabletterna tas under aurafasen och därför bör zolmitriptan tas under huvudvärksfasen.

Pediatrisk population

En kontrollerad klinisk studie med 696 ungdomar med migrän påvisade ingen skillnad mellan zolmitriptan tabletter i doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg och placebo. Klinisk effekt kunde inte bevisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid peroral användning har zolmitriptan en snabb och god absorption hos människa (minst 64 %) och den absoluta biotillgängligheten av moderssubstanten är cirka 40 %. Det finns en aktiv N-desmetyl metabolit, som också är en 5HT_{1B/1D} receptoragonist, och som i djurstudier visat 2 - 6 gånger högre potens än zolmitriptan.

Hos friska försökspersoner som givits singeldoser på 2,5 mg till 50 mg av zolmitriptan visar såväl zolmitriptan som den aktiva metaboliten dosproportionalitet vad gäller AUC och $C_{\max}$. Absorptionen av zolmitriptan är snabb. I friska frivilliga uppnås 75 % av $C_{\max}$ inom 1 timme och plasmakoncentrationen av zolmitriptan kvarstår i stort sett på denna nivå under 4 – 5 timmar efter dosering.

Absorptionen av zolmitriptan påverkas ej av födointag. Det finns inget som tyder på att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad dosering.

Plasmakoncentrationen av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre under de första 4 timmarna efter intag under migränattack jämfört med en migränfri period, vilket tyder på förlängsammad absorption. Detta kan förklaras av fördröjd magsäckstömning under en migränattack.

Metabolism och eliminering

Zolmitriptan elimineras till största delen genom metabolisering i levern och metaboliterna utsöndras därefter via urinen. Det finns tre huvudmetaboliter - indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna av vilka endast den senare är aktiv.

Plasmakoncentrationen av N-desmetylm metaboliten är ungefär hälften av moderföreningen, varför den sannolikt bidrar till den kliniska effekten. Mer än 60 % av en singeldos utsöndras via urinen, huvudsakligen som indolättiksyrametaboliten, och cirka 30 % i ometaboliserad form via feces.

Efter intravenös tillförsel är medelvärde för totalt plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg - cirka en fjärdedel av detta är renalt clearance. Renalt clearance är större än glomerulusfiltrationen vilket tyder på en tubulär sekretion av zolmitriptan. Distributionsvolymen efter intravenös tillförsel av zolmitriptan är cirka 2,4 liter/kg och plasmaproteinbindningen av zolmitriptan och N-desmetylm metaboliten är låg (cirka 25 %). Den genomsnittliga halveringstiden för zolmitriptan är 2,5 – 3 timmar. Halveringstiden för metaboliterna är i samma storleksordning vilket tyder på att deras elimination är begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance för zolmitriptan och dess metaboliter var nedsatt (7 - 8 gånger jämfört med friska frivilliga) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. AUC för moderförening och aktiv metabolit var dock endast något förhöjd (16 % respektive 35 %) och halveringstiden var förlängd med 1 timme, till 3 - 3,5 timmar, vilket ligger inom den spridning som ses hos friska individer.

Nedsatt leverfunktion

En studie för att undersöka effekten av leversjukdom på zolmitriptans farmakokinetik visade att AUC och $C_{\max}$ ökade med 94 % respektive 50 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 226 % respektive 47 % hos patienter med svår leversjukdom jämfört med friska frivilliga. Exponeringen av metaboliter, inklusive den aktiva metaboliten, minskade. För den aktiva metaboliten 183C91, reducerades AUC och $C_{\max}$ med 33 % respektive 44 % hos patienter med måttlig leversjukdom och med 82 % respektive 90 % hos patienter med svår leversjukdom.

Äldre

Farmakokinetiken för zolmitriptan hos äldre friska individer liknar den hos yngre friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier efter singel eller upprepad dosering observerades prekliniska effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.

In vitro och *in vivo* genotoxicitetsstudier tyder inte på några genotoxiska effekter vid klinisk användning av zolmitriptan.

Inga tumörer, som är relevanta för den kliniska användningen, sågs vid carcinogenicitetsstudier utförda på mus och råtta.

Liksom övriga 5HT_{1B/1D} receptoragonister binds zolmitriptan till melanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (Ph.Eur)
Maltodextrin
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon typ A
Natriumvätekarbonat
Citronsyra
kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Sackarinnatrium
Magnesiumstearat
Mentolarom (maltodextrin, naturlig mentol, modifierad majsstärkelse)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium-blister

Zolmitriptan Stada 2,5 mg tabletter

Förpackningsstorlekar: 1, 3, 6 och 18 tabletter eller 1x1, 3x1, 6x1 och 18x1 tabletter i perforerat endosblister.

Zolmitriptan Stada 5 mg tabletter

Förpackningsstorlekar 3, 6 och 18 tabletter eller 3x1, 6x1 och 18x1 tabletter i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-8
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 42416

5 mg: 42417

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-04-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-01-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-20