

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zomig Nasal 2,5 mg/dose nesespray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zomig Nasal 2,5 mg/dose inneholder zolmitriptan 25 mg/ml tilsvarende zolmitriptan 2,5 mg per dose.

Løsningen er bufret til pH 5.0.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Nesespray, oppløsning

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

Beholderen er kun beregnet for engangsbruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zomig Nasal er indisert til voksne og ungdom fra 12 år og oppover for akutt behandling av migrenehodepine med eller uten aura og hos voksne for akutt behandling av cluster hodepine.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av migrene

Voksne

Den anbefalte dosen av Zomig Nasal for behandling av et migreaneanfall er 2,5 mg eller 5 mg. For pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt med 2,5 mg, kan en dose på 5 mg være effektiv ved påfølgende anfall. Det anbefales at Zomig Nasal tas så tidlig som mulig etter at migrenehodepinen begynner, men det er også effektivt hvis det tas på et senere tidspunkt.

Ungdommer (fra 12 år)

Den anbefalte dosen av Zomig Nasal for behandling av et migreaneanfall er 2,5 mg eller 5 mg. For pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt med 2,5 mg, kan en dose på 5 mg være effektiv ved påfølgende anfall. Det anbefales at Zomig Nasal tas så tidlig som mulig etter at migrenehodepinen begynner, men det er også effektivt hvis det tas på et senere tidspunkt.

Dersom symptomene på migrene kommer tilbake i løpet av 24 timer etter første respons, kan det tas en andre dose. 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 usannsynlig at en andre dose vil gi effekt ved det samme

migreneanfallet. Den totale døgndosen skal ikke overstige 10 mg. Derfor bør der ikke tas mer enn 2 doser zolmitriptan 5 mg i løpet av ett døgn.

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

Behandling av cluster hodepine

Anbefalt dosering av Zomig Nasal til behandling av cluster hodepineanfall er 5 mg eller 10 mg. For pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt av 5 mg, kan en dose på 10 mg være effektiv ved påfølgende anfall. Det anbefales at Zomig Nasal tas så tidlig som mulig etter at cluster hodepinen har startet.

Den totale døgndosen skal ikke overstige 10 mg. Derfor skal der ikke tas mer enn 4 doser zolmitriptan 2,5 mg 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

Bruk hos barn (under 12 år)

Klinisk effekt av Zomig Nasal hos barn i alderen 6 til < 12 år er ikke 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

Bruk hos pasienter over 65 år

Sikkerhet og effekt av Zomig Nasal er ikke fastslått hos personer over 65 år. Bruk av Zomig Nasal hos eldre anbefales derfor ikke.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Metabolismen 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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med en kreatininclearance på 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, anbefales en maksimal dose på 5 mg per døgn.

En maksimal dose på 5 mg Zomig Nasal per døgn anbefales til pasienter som tar cimetidin.

En maksimal dose på 5 mg Zomig Nasal per døgn anbefales til pasienter som tar spesifikke hemmere av CYP 1A2, som f.eks. fluvoksamin og kinoloner (f.eks. ciprofloksacin).

Administrasjonsmåte

Behandling av migræne

Zomig Nasal administreres som en enkeltdose i ett nesebor.

Behandling av cluster hodepine

Pasienter med cluster hodepine kan ha tett nesebor på samme side som smerten. I slike tilfeller anbefales det at Zomig Nasal administreres i neseboret som er motsatt side av smerten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Moderat og alvorlig hypertensjon, og mild ukontrollert 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. Zolmitriptan 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 tyder på iskemisk hjertesykdom.

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

Zolmitriptan skal ikke gis til pasienter med cerebrovaskulær hendelse eller transitoriske iskemiske anfall (TIA) i anamnesen.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Zolmitriptan skal kun brukes når en klar diagnose med migræne eller cluster hodepine er stilt. Som med andre akutte hodepinebehandlinger bør man før behandling av pasienter som ikke tidligere er diagnostisert som migræne- eller cluster hodepine, og hos pasienter som har atypiske symptomer, være nøye med å utelukke andre mulige alvorlige nevrologiske tilstander. Zolmitriptan er ikke indisert for bruk ved hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migræne. Slag og andre cerebrovaskulære hendelser er rapportert hos pasienter som behandles med 5HT_{1B/1D} reseptoragonister. Disse pasientene kan ha risiko for visse cerebrovaskulære hendelser.

Zolmitriptan bør ikke administreres til pasienter med symptomatisk Wolff-Parkinson-White syndrom eller arytmier assosiert med andre ledningsforstyrrelser.

Som for andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister er det i meget sjeldne tilfeller rapportert 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 tungheits-, spennings- eller trykkfølelse 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 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 potensielt livstruende tilstand og diagnosen er sannsynsynlig dersom (ved tilstedeværelse av et serotonergt legemiddel) 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 legemidler 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 koronar vasospasme. Samtidig administrering 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. Derfor 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 150 mg to ganger i døgnet.

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-desmetyl metabolitten (N-desmetylzolmitriptan) fordoblet. For pasienter som tar cimetidin anbefales en maksimaldose av zolmitriptan på 5 mg i døgnet.

Behandling med potente CYP 1A2-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av zolmitriptan og redusere konsentrasjonen av den aktive metabolitten. den kliniske relevansen av dette er ukjent. Derfor anbefales dosereduksjon med denne typen av legemidler, som for eksempel fluvoksamin og kinoloner (f.eks. ciprofloksacin).

Selegilin (en MAO-B hemmer) og fluoksetin (et SSRI) ga ingen farmakokinetiske interaksjoner med zolmitriptan. Det er imidlertid rapportert om 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 triptaner (se pkt. 4.4).

Uønskede effekter kan være mer vanlig ved samtidig bruk av triptaner og plantebaserte legemidler 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)

Interaksjonsstudier ble utført med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoksetin, rifampicin og propranolol. Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i de farmakokinetiske parametre for zolmitriptan eller dets aktive metabolitt.

Absorpsjon og farmakokinetikk av zolmitriptan endres ikke ved forutgående administrering av den sympatomimetiske vasokonstriktoren xylometazolin.

Interaksjonsstudiene har bare blitt utført på voksne, men det er ingen indikasjoner på en annen interaksjonsprofil hos ungdommer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet for dette legemidlet hos gravide kvinner er ikke klarlagt. Dyreforsøk viser ikke tegn på direkte teratogen effekt. Imidlertid har visse funn i embryotoksisitetsstudier antydnet en effekt på overlevelsesnivåen til embryoet. Zolmitriptan 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

Zomig 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 prestasjonsevnene i psykomotoriske tester ved doser opp til 20 mg. Forsiktighet anbefales for pasienter som kjører bil eller betjener maskiner, da tretthet og andre symptomer kan opptre ved et migreaneanfall.

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:

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi
	Vanlige	Unormal eller forstyrret sansefølelse; Svimmelhet; Hodepine; Hyperestesi; Parestesi; Tretthet; Varmefølelse
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Takykardi
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasme
Karsykdommer	Mindre vanlige	Lett blodtryksstigning; Forbigående økt systemisk blodtrykk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistakse; Ubehag i nesen; Ikke-infeksiøs rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmerter; Kvalme; Oppkast/brekninger; Munntørrehet Dysfagi
	Svært sjeldne	Iskemi eller infarkt (f.eks. intestinal iskemi, intestinalt infarkt, miltinfarkt), som kan ses i form av blodig diaré eller abdominalsmerter
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsvakhet; Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Polyuri; Pollakisuri
	Svært sjeldne	Trengende vannlating
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni; Tyngdefølelse, tranghetsfølelse, smerte eller trykkfølelse i strupe, hals,

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
		ekstremiteter eller bryst.

Insidensen av lokale bivirkninger var doserelaterte.

Noen av symptomene kan være relatert til selve migreneanfallet.

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

Pediatrik

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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 ikke en spesifikk 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: N02CC03

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, histaminerger, muskarinerger eller dopaminerger 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 migreaneanfall, oppnådde man for de pasientene som fikk 2,5 mg/dose, 2 timer etter administrering en reduksjon av hodepine fra kraftig/moderat til mild/ingen ved 59 % av anfallene og smertefrihet ble oppnådd i 26 % av anfallene. Tilsvarende resultater for 5 mg/dose var henholdsvis 70 % og 36 %, og for placebo henholdsvis 31 % og 8 %. Statistisk signifikant initial effekt på hodepine ble sett allerede etter 15 minutter (i 8 % og 11 % av anfallene for henholdsvis Zomig Nasal 2,5 og 5 mg sammenlignet med 5 % av anfallene for placebo). På grunn av de ulike farmakokinetiske profilene for de orale og nasale formuleringene, kan det hende at pasienter som behandles med 2,5 mg nesespray ikke oppnå tilstrekkelig effekt ved senere tidspunkt sammenlignet med samme 2,5 mg 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 migrenehodepine når det tas i aurasfasen. Zomig Nasal bør derfor tas i hodepinefasen.

Unge migrenepasienter

En multisenter, dobbel-blind, randomisert placebo-kontrollert, 2-veis crossover 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 ($p < 0,001$).

Pediatriiske migrenepasienter

En multisenter, dobbel-blind, randomisert placebo-kontrollert, 2-veis crossover 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* 29,5 % i placebogruppen. Smertefrihet ble oppnådd hos 34,8 % 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

Etter intranasal administrering ser en del av dosen ut til å absorberes direkte i nasofarynks. Den individuelle farmakokinetiske profilen av zolmitriptan etter administrering av neseppray viser vanligvis to toppunkt 0,5 til 5 timer etter administrering. Median T_{max} er ca. 2 timer. 40 % av C_{max} oppnås innen 15 minutter etter zolmitriptan neseppray administreres til friske frivillige.

For den aktive metabolitten, N-desmetylzolmitriptan, er median T_{max} noe senere (ca. 3 timer etter 2,5 mg og ca. 5 timer etter 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.

Sammenligning av AUC etter 2,5 mg intranasalt (22,4 ng · t/ml) i forhold til tilsvarende verdi etter 2,5 mg oralt (22,0 ng · t/ml) viste at biotilgjengeligheten av intranasal zolmitriptan i forhold til oral administrering er 102 %.

Etter oral administrering absorberes zolmitriptan hurtig og godt (minst 64 %). Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten av morsubstansen er ca. 40 %. Absorpsjonen av zolmitriptan er uavhengig av samtidig matinntak. Det var ingen holdepunkter på akkumulering ved gjentatt dosering av zolmitriptan ved peroralt inntak.

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

Plasmakonsentrasjonene og farmakokinetikken til zolmitriptan og de tre hovedmetabolittene er like for neseppray- og tradisjonelle tablettformuleringer.

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-oksidi- og N-desmetyl-analogene. N-desmetylmetabolitten er den eneste farmakologisk aktive metabolitten. Zolmitriptan metaboliseres ved CYP1A2, og danner en aktiv metabolitt, N-desmetylzolmitriptan (N-desmetylzolmitriptan) som også er en 5-HT_{1B/1D} reseptoragonist, og som i dyrestudier har vist 2-6 ganger høyere potens enn zolmitriptan. Den aktive metabolitten metaboliseres videre via MAO-A. 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.

Etter intravenøs injeksjon er gjennomsnittlig plasmaclearance ca. 10 ml/kg/min, hvorav en fjerdedel er renal clearance. Renal clearance er større enn den glomerulære filtrasjonen, noe som tyder på renal tubulær sekresjon.

Eliminasjon av zolmitriptan og den aktive metabolitten N-desmetylzolmitriptan etter oral og intranasal administrering ser ut til å være lik; den gjennomsnittlige halveringstiden ($t_{1/2}$) for zolmitriptan er ca.

3 timer. Halveringstiden for metabolittene er lik, noe som tyder på at eliminasjonen av disse 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 personer var lik den hos friske unge frivillige.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske resultatene var tilsvarende hos ungdommer som hos voksne. 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, noe som indikerer liten relevans for klinisk bruk.

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

Ingen tumorer relevante for den kliniske bruken 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 Hjelpstoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ph.Eur. Type I glass med klorbutyl-gummipropp og en sprayenhet.

Endosespraybeholder som inneholder 0,1 ml oppløsning.

Pakken inneholder 1, 2 eller 6 nesesyrenheter til engangsbruk.

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 (NUMRE)

25-16942

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juni 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2025