

Zolmitriptan Teva

Teva

Filmdragerad tablett 5 mg

Avregistreringsdatum: 2021-12-10 (Tillhandahålls ej) (rund, bikonvex, rosa, präglade med "93" på en sida och "8146" på den andra)

Medel mot migrän - serotonin (5HT₁) agonist

Aktiv substans:

Zolmitriptan

ATC-kod:

N02CC03

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Zolmitriptan Teva filmdragerad tablett 2,5 mg och 5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-08.

Indikationer

Akut behandling av huvudvärk vid migrän med eller utan aura.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Medelsvår till svår hypertoni samt icke behandlad mild hypertoni.

Klassen 5HT_{1B/1D} receptoragonister har förknippats med spasm i hjärtats kranskärl och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan Teva

rekommenderas därför inte till patienter som haft hjärtinfarkt eller har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals 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 Interaktioner).

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

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

Dosering

Dosering

2,5 mg är rekommenderad dos för behandling av en migränattack. Zolmitriptan Teva bör 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. På grund av ökad incidens av biverkningar bör försiktighet iakttas. En kontrollerad klinisk studie visade att en 5 mg dos inte gav bättre effekt än en 2,5 mg dos. Hos vissa patienter kan dock en 5 mg dos ge effekt.

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

Zolmitriptan Teva ska ej användas profylaktiskt.

Äldre

Säkerhet och klinisk effekt av zolmitriptan har ej visats hos individer över 65 år, varför Zolmitriptan Teva inte rekommenderas till denna åldersgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering krävs ej för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en högsta dos av 5 mg per dygn.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs ej för patienter med kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt Kontraindikationer samt Farmakokinetik).

Interaktioner som kräver dosjustering (se avsnitt Interaktioner)

För patienter som tar MAO-A-inhibitorer rekommenderas en maximal dos på 5 mg per dygn.

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).

Pediatrisk population

Säkerhet och klinisk effekt har inte utvärderats, eftersom inga data finns tillgängliga. Zolmitriptan Teva rekommenderas därför inte till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

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 arytmier orsakade av andra överledningsrubbningar.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D} agonister har koronarkärlspasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t ex rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, ärftlig predisposition) bör en kardiovaskulär utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds (se avsnitt Kontraindikationer). 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 hjärt-kärlsjukdom.

Som för andra 5HT_{1B/1D} receptoragonister har tyngd-, spännings- eller tryckkänsla i hjärttrakten (se avsnitt Biverkningar) rapporterats efter behandling med zolmitriptan. 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 öknings 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 har förekommit efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Serotonergt syndrom kan vara livshotande och kan ge symtom som inkluderar förändrad mental status (t ex agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t ex takykardi, ostabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t ex hyperreflexi, inkoordination) och /eller gastrointestinala besvär (t ex illamående, kräkningar, diarré). Om samtidig behandling med zolmitriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är kliniskt befogat rekommenderas lämplig observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart och dosökning (se avsnitt Interaktioner).

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.

Zolmitriptan, som tas under aurafasen, förebygger inte migränhuvudvärk. Zolmitriptan Teva bör därför tas under huvudvärksfasen.

Hiälpämnen

Zolmitriptan Teva 2,5 mg och 5 mg filmdragerade tabletter

Laktos

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, dvs är nästintill "natriumfritt".

Zolmitriptan Teva 5 mg filmdragerade tabletter

Allurarött AC (E129)

Kan orsaka allergiska reaktioner.

Paraorange (E110)

Kan orsaka allergiska reaktioner.

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 någon kliniskt signifikant interaktion 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 Kontraindikationer).

Efter tillförsel av moklobemid, en specifik MAO-A hämmare, sågs en liten ökning (26%) av AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas högst 5 mg zolmitriptan per dygn till patienter som samtidigt behandlas med MAO-A hämmare. Zolmitriptan och moklobemid ska ej ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter tillförsel av cimetidin, en generell P450-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 (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt Varningar och försiktighet). Liksom 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.

Graviditet

Säkerheten för zolmitriptan hos gravida kvinnor 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 iaktas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter tablettintag för att minimera exponeringen av barnet.

Trafik

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.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats för zolmitriptan:

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Onormal eller rubbad sinnesförmåelse, yrsel, huvudvärk, hyperestesi, parestesier, somnolens, värmekänsla.

Hjärtat

Vanliga: Palpitationer

Mindre vanliga: Takykardi

Mycket sällsynta: Hjärtinfarkt, angina pectoris, koronar vasospasm

Blodkärl

Mindre vanliga: Lätt blodtrycksförhöjning, övergående blodtrycksökningar

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, illamående, kräkningar, muntorrhet, dysfagi

Mycket sällsynta: Ischemi eller infarkt (t ex intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt) vilket kan uppträda som blodig diarré eller magsmärtor.

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, åtstramningskänsla, smärta eller tryck i strupe, hals, extremiteter eller bröstorg.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

Överdoser

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

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

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

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

Farmakodynamik

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.

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

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har effekt påvisats efter en timme. Därefter ökar effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, fotofobi och fonofobi under 2 - 4 timmar.

Zolmitriptan har jämförbar effekt vid behandling av migrän, såväl med som utan aura, samt vid migrän i samband med menstruation.

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.

Farmakokinetik

Vid peroral tillförsel har zolmitriptan en snabb och god absorption (minst 64%) och den absoluta biotillgängligheten av modersubstansen 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 försökspersoner som givits singeldoser på 2,5 mg till 50 mg av zolmitriptan visar såväl modersubstansen 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. Detta tyder på förlångsammad absorption, vilket kan förklaras av fördröjd magsäckstömning under en migränattack.

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-desmetylmetaboliten 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 faeces.

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-desmetylmetaboliten är cirka 25%. Zolmitriptan har en

halveringstid på 2,5 - 3 timmar. Halveringstiden för metaboliterna är i samma storleksordning vilket tyder på att deras elimination är begränsad av bildningshastigheten.

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.

Metabolismen av zolmitriptan är reducerad vid nedsatt leverfunktion, proportionellt mot graden av nedsättning. AUC och C_{max} ökade med 226% respektive 50% och halveringstiden förlängdes till 12 timmar hos individer med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska individer. Exponeringen för metaboliterna, inkluderande den aktiva, var reducerad.

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

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

2,5 mg resp. 5 mg zolmitriptan. *Tablettkärna*: Laktosmonohydrat (motsvarande 91,46 mg resp. 182,92 mg laktos), mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykollat (typ A) och magnesiumstearat. *Dragering 2,5 mg tabletter*: Opadry II yellow 85F92536 innehållande: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), Makrogol 3350, talk och gul järnoxid (E172). *Dragering 5 mg tabletter*: Opadry pink YS 1-1543 innehållande: Titandioxid (E171), hypromellos, Makrogol 400, polysorbat 80, 0,033 mg alluraröd AC (E129) och 0,007 mg paraorange (E110).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 2,5 mg (rund, bikonvex, gul präglad med "Z2.5" på ena sidan)

Filmdragerad tablett 5 mg (rund, bikonvex, rosa, präglade med "93" på en sida och "8146" på den andra)