

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg zolmitriptan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat tot 25 ng sulfieten en 2,5 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Witte, ronde, platte orodispergeerbare tabletten aan één kant bedrukt met 'ZMT 2.5'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolmitriptan Sandoz is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Zolmitriptan Sandoz orodispergeerbare tabletten die wordt aanbevolen om een migraineaanval te behandelen, is 2,5 mg. Het is raadzaam Zolmitriptan Sandoz zo snel mogelijk na het begin van de migrainehoofdpijn in te nemen, maar het is ook doeltreffend als het in een later stadium wordt ingenomen.

Als de symptomen van de migraine binnen 24 uur terugkeren na een initiële respons, mag een tweede dosis worden ingenomen. Als een tweede dosis vereist is, mag die niet binnen 2 uur na de initiële dosis worden ingenomen. Als een patiënt niet op de eerste dosis reageert, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis van enig nut zal zijn tijdens diezelfde aanval.

Als een patiënt geen bevredigende verlichting verkrijgt met doses van 2,5 mg, kunnen bij volgende aanvallen doses van 5 mg Zolmitriptan Sandoz worden overwogen.

De totale dagelijkse inname mag niet hoger zijn dan 10 mg. Er mogen niet meer dan 2 doses van Zolmitriptan Sandoz in een periode van 24 uur worden ingenomen.

Zolmitriptan Sandoz is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

Pediatrische patiënten

- *Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)*

De veiligheid en de werkzaamheid van zolmitriptan bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot <12 jaar werden niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik van Zolmitriptan Sandoz bij kinderen wordt dan ook niet aanbevolen.

- *Adolescenten (12-17 jaar)*
De werkzaamheid van zolmitriptan bij adolescenten van 12 tot 17 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Gebruik van **Zolmitriptan Sandoz** bij adolescenten wordt dan ook niet aanbevolen.

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en de werkzaamheid van zolmitriptan bij individuen ouder dan 65 jaar zijn niet geëvalueerd. Gebruik van Zolmitriptan Sandoz bij ouderen wordt dan ook niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is het metabolisme van zolmitriptan verminderd (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt een dosis van maximaal 5 mg in 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met milde leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 15 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Interacties waarvoor een aanpassing van de dosering vereist is (zie rubriek 4.5)

Bij patiënten die MAO-A-remmers innemen, wordt een maximumdosering van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Bij patiënten die cimetidine innemen, wordt een maximumdosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen.

Bij patiënten die specifieke CYP1A2-remmers innemen zoals fluvoxamine en chinolonen (bv. ciprofloxacin), wordt een maximumdosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen.

Wijze van toediening

De orodispergeerbare tablet moet niet samen met vloeistof worden ingenomen. De tablet lost op op de tong en wordt doorgeslikt met het speeksel. Deze formulering kan gebruikt worden wanneer geen vloeistof voorradig is of om misselijkheid en braken, die kunnen samengaan met het innemen van tabletten met vloeistof, te vermijden. Nochtans kan een vertraging in de absorptie van zolmitriptan uit Zolmitriptan Sandoz optreden, wat de aanvang van de werking kan vertragen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

Deze klasse van geneesmiddelen (5HT_{1B/1D}-receptoragonisten) werd geassocieerd met coronaire vasospasmen, met als gevolg dat patiënten met ischemisch hartlijden werden uitgesloten van klinische studies. Zolmitriptan mag om deze reden niet toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemisch hartlijden, coronaire vasospasmen (Prinzmetal angina), perifere vaatlijden, noch aan patiënten die symptomen of tekenen vertonen die wijzen op ischemisch hartlijden.

Concomitante toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (met inbegrip van methysergide), sumatriptan, naratriptan en andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten met zolmitriptan is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Zolmitriptan mag niet toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident (CVA) of een transiënte ischemische aanval (TIA).

Zolmitriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag alleen worden gebruikt als er een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. Zoals met andere geneesmiddelen tegen acute migraine moet er zorg voor worden gedragen dat andere mogelijk ernstige neurologische aandoeningen worden uitgesloten voordat hoofdpijn wordt behandeld bij patiënten die niet bekend staan als migrainelijders, en bij migrainelijders met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet geschikt voor gebruik bij hemiplegie, basilaire of oftalmoplege migraine. Beroerte en andere cerebrovasculaire evenementen zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten. Het moet worden opgemerkt dat migrainelijders een risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

Zolmitriptan mag niet toegediend worden bij patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-Whitesyndroom of ritmestoornissen in samenhang met andere accessoire cardiale geleidingsbanen.

In zeer zeldzame gevallen zijn, net zoals met andere 5HT_{1B/1D}-agonisten, coronair vasospasme, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan mag niet worden gegeven aan patiënten met risicofactoren van ischemisch hartlijden (bv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht moet worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met die risicofactoren. Het kan echter gebeuren dat niet alle patiënten met hartlijden met die evaluaties worden geïdentificeerd, en in zeer zeldzame gevallen zijn er ernstige cardiale problemen opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten zijn een zwaartegevoel, druk of beklemming over het precordium gemeld (zie rubriek 4.8) na toediening van zolmitriptan. Als er pijn in de borstkas of symptomen optreden die consistent zijn met ischemisch hartlijden, mogen geen verdere doses van zolmitriptan worden ingenomen voordat er een geschikt medisch onderzoek is uitgevoerd.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D}-agonisten is een voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk gemeld bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. In zeer zeldzame gevallen is de stijging van de bloeddruk gepaard gegaan met significante klinische voorvallen. De aanbevolen dosering van zolmitriptan mag niet worden overschreden.

Een serotoninesyndroom is gemeld bij combinaties met triptanen en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Het serotoninesyndroom is een mogelijk levensbedreigende aandoening en de diagnose ervan is waarschijnlijk wanneer (in aanwezigheid van een serotonerg agens) een van de volgende wordt waargenomen:

- spontane clonus
- induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- tremor en hyperreflexie
- hypertonie en een lichaamstemperatuur van >38°C en induceerbare of oculaire clonus

Zorgvuldige observatie van de patiënt wordt aangeraden indien concomitante behandeling met zolmitriptan en een SSRI of SNRI nodig is, vooral bij de start van de behandeling en bij verhoging van de dosering (zie rubriek 4.5). Stopzetting van het serotonerge geneesmiddel leidt vaak tot snelle verbetering. De behandeling is afhankelijk van het soort en de ernst van de symptomen.

Langdurig gebruik van elke pijnstillers voor hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als die situatie wordt ervaren of vermoed, moet medisch advies worden verkregen en moet de behandeling worden stopgezet. Een diagnose van hoofdpijn door overmatig gebruik van medicatie moet worden vermoed bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of wegens) een regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Zolmitriptan Sandoz bevat natrium, sulfieten en aspartaam

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Sulfieten kunnen in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 2,5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn interactiestudies uitgevoerd met cafeïne, ergotamine, dihydro-ergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifen, fluoxetine, rifampicine en propranolol en er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metaboliet waargenomen.

Gegevens van gezonde proefpersonen wijzen erop dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties optreden tussen zolmitriptan en ergotamine. Een hoger risico op coronair vasospasme is echter een theoretische mogelijkheid, en concomitante toediening is gecontra-indiceerd. Het is aan te raden minstens 24 uur te wachten na gebruik van preparaten die ergotamine bevatten, voor toediening van zolmitriptan. Omgekeerd wordt aangeraden minstens zes uur te wachten na gebruik van zolmitriptan voor toediening van een product dat ergotamine bevat (zie rubriek 4.3).

Na toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A-remmer, was er een lichte stijging (26%) van de AUC van zolmitriptan en een verdrievoudiging van de AUC van de actieve metaboliet. Daarom wordt een maximale inname van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen bij patiënten die een MAO-A-remmer innemen. De geneesmiddelen mogen niet samen worden gebruikt als moclobemide wordt toegediend in een dosering van meer dan 150 mg tweemaal per dag.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450-remmer, steeg de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% en steeg de AUC met 48%. Bovendien verdubbelden de halfwaardetijd en de AUC van de actieve N-demethylmetaboliet (N-demethylzolmitriptan). Bij patiënten die cimetidine innemen, wordt een maximumdosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen. Gezien het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP1A2-remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt eenzelfde verlaging van de dosering aanbevolen met verbindingen van dat type, zoals fluvoxamine en chinolonen (bv. ciprofloxacine).

Selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) resulteerden niet in een farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Er zijn echter gevallen gemeld van patiënten met symptomen die compatibel waren met een serotoninesyndroom (zoals gestoorde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij concomitant gebruik van triptanen en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Zoals andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten zou zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen kunnen vertragen.

Concomitante toediening van andere 5HT_{1B/1D}-agonisten binnen 24 uur na inname van zolmitriptan moet worden vermeden. Ook moet toediening van zolmitriptan binnen 24 uur na gebruik van andere 5HT_{1B/1D}-agonisten worden vermeden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet aangetoond. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen in embryotoxiciteitsstudies wezen echter op een geringere levensvatbaarheid van de embryo's. Toediening van zolmitriptan mag alleen worden overwogen als de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen een mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

In studies is aangetoond dat zolmitriptan overgaat in de moedermelk bij dieren die borstvoeding geven. Er bestaan geen gegevens over de passage van zolmitriptan in humane moedermelk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van zolmitriptan aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van de zuigeling moet worden beperkt door geen borstvoeding te geven gedurende 24 uur na behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zolmitriptan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In een kleine groep gezonde individuen was er geen significante stoornis van de prestaties bij psychomotorische tests bij toediening van doses tot 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die taken verrichten die vaardigheid vereisen (bv. rijden of machines bedienen) omdat sufheid en andere symptomen kunnen optreden tijdens een migraineaanval.

4.8 Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen zijn typisch van voorbijgaande aard, treden vooral op binnen vier uur na inname, zijn niet frequenter na herhaalde toediening en genezen spontaan zonder aanvullende behandeling.

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkingen of stoornissen van het gevoel; Duizeligheid; Hoofdpijn; Hyperesthesie; Paresthesie; Slaperigheid; Warm gevoel			

Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Tachycardie		Myocardinfarct; Angina pectoris; Coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen		Lichte toename van de bloeddruk; Voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Buikpijn; Misselijkheid; Braken; Droge mond; Dysfagie			Ischemie of infarct (bv. darmischemie, darminfarct, miltinfarct), die zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierzwakte; Spierpijn			
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie; Verhoogde mictiefrequentie		Mictiedrang
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie; Zwaartegevoel, beklemming, pijn of druk in de keel, de nek, de ledematen of de borstkas			

Sommige symptomen kunnen deel uitmaken van de migraineaanval zelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die eenmalige orale doses van 50 mg kregen, vertoonden vaak sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en daarom moeten de patiënten na een overdosering van zolmitriptan orodispergeerbare tabletten gedurende minstens 15 uur worden gevolgd of zolang er nog symptomen of tekenen zijn.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In geval van een ernstige intoxicatie worden intensievecareprocedures aanbevolen zoals de luchtwegen openmaken en -houden, zorgen voor een toereikende oxygenatie en ventilatie en monitoring en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem.

Het is niet bekend welk effect hemodialyse of peritoneale dialyse heeft op de serumconcentraties van zolmitriptan bij patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, selectieve serotonine (5HT₁-) agonisten.
ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

Zolmitriptan is een selectieve agonist van 5-HT_{1B/1D}-receptoren, die contractie van bloedvaten mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinante 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren en een lage affiniteit voor 5-HT_{1A}-receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit of farmacologische activiteit op andere 5-HT-receptorsubtypes (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) of op adrenerge, histaminerge, muscarinerge of dopaminerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

In diersmodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan een vasoconstrictie van het vaatbed van de arteria carotis. In dierexperimenteel onderzoek werd ook vastgesteld dat zolmitriptan de centrale en perifere nervus-trigeminusactiviteit remt met remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonin gene related peptide (CGRP), vasoactieve intestinale peptide (VIP) en substance P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies met zolmitriptan conventionele tabletten is een begin van werking duidelijk na één uur en neemt de doeltreffendheid ten aanzien van de hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals nausea, fotofobie en fonofobie toe tussen 2 en 4 uur.

Zolmitriptan, toegediend als conventionele tablet, is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura als bij migraine die in verband wordt gebracht met de menstruatie. Van zolmitriptan (ingenomen als conventionele orale tablet) is niet aangetoond dat het de migrainehoofdpijn verhindert wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura, en daarom dient zolmitriptan ingenomen te worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

Pediatrische patiënten

In één gecontroleerde klinische studie bij 696 adolescenten met migraine kon niet worden aangetoond dat zolmitriptan tabletten in doses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg beter waren dan de placebo. Doeltreffendheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van zolmitriptan conventionele tabletten wordt zolmitriptan snel en goed (minstens 64%) geabsorbeerd bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moederverbinding is ongeveer 40%.

Bij toediening van één enkele dosis aan gezonde proefpersonen stijgen de AUC en de C_{max} van zolmitriptan en zijn actieve metaboliet, de N-demethylmetaboliet, evenredig met de dosis binnen een vork van 2,5 tot 50 mg. Zolmitriptan wordt snel geabsorbeerd. Bij gezonde vrijwilligers wordt 75% van de C_{max} bereikt binnen 1 uur en daarna blijft de concentratie van zolmitriptan in het plasma ongeveer op dat niveau gehandhaafd tot 4-5 uur na inname.

De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er waren geen aanwijzingen van accumulatie bij herhaalde toediening van zolmitriptan.

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en zijn metabolieten zijn de eerste 4 uur na toediening van het geneesmiddel tijdens een migraine lager dan bij toediening tijdens een migrainevrije periode. Dat wijst op een tragere absorptie, wat strookt met de tragere maaglediging die wordt waargenomen tijdens een migraineaanval.

Het is aangetoond dat zolmitriptan orodispergeerbare tablet bio-equivalent is met de conventionele tablet in termen van AUC en C_{max} voor zolmitriptan en zijn actieve metaboliet N-demethylzolmitriptan. Klinisch-farmacologische gegevens wijzen uit dat de t_{max} van zolmitriptan

langer kan zijn met de orodispergeerbare tablet (spreiding 0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) dan met de conventionele tablet (spreiding 0,5 tot 3 uur, mediaan 1,5 uur). De t_{\max} van de actieve metaboliet was vergelijkbaar met beide galenische vormen (mediaan 3 uur).

Distributie

Het distributievolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwitbinding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet is laag (ongeveer 25%).

Biotransformatie

Het metabolisme van zolmitriptan is afhankelijk van CYP1A2 en het metabolisme van de actieve metaboliet N-demethylzolmitriptan verloopt via het monoamineoxidase A (MAOA) enzymstelsel. Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indolazijnzuur- (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethylanalogue. De N-demethylmetaboliet is actief, terwijl de andere dat niet zijn. De N-demethylmetaboliet is tevens een 5HT_{1B/1D} receptoragonist en is 2 tot 6 maal krachtiger, in diermodellen, dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-demethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moedermolecule en daarom zal die metaboliet allicht bijdragen tot de therapeutische werking van zolmitriptan.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever, gevolgd door urinaire excretie van de metabolieten. Meer dan 60% van een enkele orale dosis wordt in de urine uitgescheiden (vooral als de indolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30% in feces als onveranderde moederverbinding.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renale klaring. De renale klaring is hoger dan de glomerulusfiltratiesnelheid, wat wijst op secretie door de niertubuli. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van zijn metabolieten zijn vergelijkbaar, wat erop wijst dat hun eliminatie beperkt wordt door de snelheid van vorming.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De renale klaring van zolmitriptan en al zijn metabolieten vermindert (met factor 7-8) bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen, hoewel de AUC van de moederverbinding en de actieve metaboliet maar licht hoger waren (respectievelijk 16 en 35%), met een stijging van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3-3,5 uur. Die parameters vallen binnen de spreiding die wordt gezien bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie

Een studie om het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van zolmitriptan te evalueren, liet zien dat de AUC en C_{\max} met respectievelijk 94% en 50% waren toegenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en met respectievelijk 226% en 47% bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, inclusief de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de N-demethylzolmitriptan actieve metaboliet, waren de AUC en C_{\max} met respectievelijk 33% en 44% verminderd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en met respectievelijk 82% en 90% bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

De farmacokinetiek van zolmitriptan bij gezonde oudere proefpersonen was vergelijkbaar met die bij gezonde jonge volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten in onderzoeken van de toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

De bevindingen van *in-vitro*- en *in-vivo* studies van genetische toxiciteit geven aan dat er geen genotoxische effecten te verwachten zijn in de omstandigheden van klinisch gebruik van zolmitriptan.

In carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten werden geen tumoren waargenomen die relevant waren voor het klinische gebruik.

Zoals andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten bindt zolmitriptan zich aan melanine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Verkiezelde microkristallijne cellulose

Crospovidon

Natriumwaterstofcarbonaat

Watervrij citroenzuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Mannitol (E 421)

Aroma van zoete sinaasappel (bevat natrium, sulfieten en propyleenglycol)

Aspartaam (E 951)

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in Alu/Alu blisterverpakkingen en nogmaals verpakt in een doos.

Verpakkingsgrootten: 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18, 24 orodispergeerbare tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten: BE396182

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2011

Datum van laatste verlenging: 14 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2021