

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan ODIS Viatris 2,5 mg orodispergeerbare tabletten

Zolmitriptan ODIS Viatris 5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg zolmitriptan

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg zolmitriptan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, vlakke orodispergeerbare tablet met een schuine rand en een diameter van 6,5 mm, bedrukt met “M” aan één kant en “ZT1” aan de andere kant.

Witte tot gebroken witte, ronde, vlakke tablet met een schuine rand en een diameter van 6,5 mm, bedrukt met “M” aan één kant en “ZT3” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolpidem ODIS Viatris is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura.

Zolmitriptan ODIS Viatris is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Zolmitriptan ODIS Viatris die wordt aanbevolen om een migraineaanval te behandelen, is 2,5 mg. Het is raadzaam zolmitriptan 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 worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden gezien de hogere incidentie van bijwerkingen. In een gecontroleerde klinische studie kon niet worden aangetoond dat de dosis van 5 mg superieur is ten opzichte van de dosis van 2,5 mg. Toch kan een dosis van 5 mg nuttig zijn bij sommige patiënten.

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

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en de doeltreffendheid van zolmitriptan bij individuen ouder dan 65 jaar zijn niet geëvalueerd. Gebruik van **Zolmitriptan ODIS Viatris** bij ouderen wordt dan ook niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt een maximumdosering van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering echter niet te worden aangepast.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Interacties die nopen tot een aanpassing van de dosering (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. ciprofloxacine), wordt een maximumdosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan-tabletten bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar zijn niet vastgesteld. Gebruik van **Zolmitriptan ODIS Viatris** bij kinderen wordt dan ook niet aanbevolen.

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van zolmitriptan-tabletten bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 maar er kan geen aanbeveling over de dosering worden gedaan. Gebruik van **Zolmitriptan ODIS Viatris** bij adolescenten wordt dan ook niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet lost op op de tong en wordt met speeksel ingeslikt. Die galenische vorm kan worden gebruikt in situaties waarin er geen vloeistof voorhanden is, of om de nausea en het braken die kunnen optreden bij ingestie van tabletten met een vloeistof, te vermijden. De absorptie van zolmitriptan kan echter trager verlopen met **Zolmitriptan ODIS Viatris**, waardoor het kan zijn dat het geneesmiddel trager begint te werken

De blisterverpakking moet worden opengetrokken zoals getoond op de folie (de tabletten mogen niet door de folie worden gedrukt). De Zolmitriptan ODIS Viatriis tablet moet op de tong worden gelegd, waar ze oplost en met speeksel kan worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

Deze klasse van verbindingen (5HT_{1B/1D}-receptoragonisten) werd in verband gebracht met coronair vasospasme en daarom werden patiënten met ischemisch hartlijden uit de klinische studies uitgesloten. Daarom mag zolmitriptan niet worden gegeven aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of ischemisch hartlijden, coronair vasospasme (Prinzmetalangina) of perifeer vaatlijden vertonen, of patiënten die symptomen of tekenen vertonen die consistent zijn met ischemisch hartlijden.

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

Zolmitriptan mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of een transient ischaemic attack (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 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 geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. CVA en andere cerebrovasculaire voorvallen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met 5HT_{1B/1D}-agonisten. Het moet worden opgemerkt dat migrainelijders een risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

Zolmitriptan mag niet worden gegeven aan patiënten met een symptomatisch Wolff-Parkinson-Whitesyndroom of ritmestoornissen die het gevolg zijn van een andere cardiale accessoire geleidingsweg.

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.

Het serotoninesyndroom werd gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van triptanen en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI's) en serotonine-norepinefrine re-uptake inhibitoren (SNRI's). Het serotoninesyndroom is een potentieel levensbedreigende aandoening en een diagnose is waarschijnlijk wanneer (in aanwezigheid van een serotonerg agens) een van de volgende situaties wordt waargenomen:

- Spontane clonus
- Induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese,
- Tremor en hyperreflexie
- Hypertonie en lichaamstemperatuur > 38 ° C en induceerbare of oculaire clonus.

Een zorgvuldige observatie van de patiënt wordt geadviseerd indien een gelijktijdige behandeling met Zolmitriptan ODIS Viatrix en een SSRI of SNRI noodzakelijk is, vooral tijdens het starten van de behandeling en het verhogen van de dosering (zie rubriek 4.5). Het stopzetten van de serotonerge geneesmiddelen zorgt meestal voor een snelle verbetering. De behandeling hangt af van het type en de ernst van de symptomen.

Langdurig gebruik van onverschillig welke 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.

Het is niet bewezen dat inname van zolmitriptan als conventionele orale tabletten tijdens de aura migrainehoofdpijn voorkomt en daarom moet Zolmitriptan ODIS Viatrix worden ingenomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

Dit geneesmiddel bevat 5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Dit geneesmiddel bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

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. Maar een hoger risico op coronair vasospasme is 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-desmethylzolmitriptan). Een maximumdosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine innemen. Gezien het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP1A2-remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt eenzelfde verlaging van de dosering aanbevolen met dergelijke verbindingen zoals fluvoxamine en chinolonen (bv. ciprofloxacine).

Selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) resulteerde niet in een farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Maar er zijn gevallen gemeld van patiënten met symptomen die compatibel waren met een serotoninesyndroom (zoals gestoorde geestelijke 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.

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

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 verminderde levensvatbaarheid van de embryo's. Toediening van zolmitriptan mag alleen worden overwogen als het verwachte nut voor de moeder belangrijker is dan het mogelijke 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 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 geschoolde taken verrichten (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 gelden voor 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 ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Afwijkingen of stoornissen van het gevoel; duizeligheid; hoofdpijn; hyperesthesie; paresthesie; slaperigheid; warm gevoel
Hartaandoeningen	Vaak	Hartkloppingen
	Soms	Tachycardie
	Zeer zelden	Myocardinfarct; Angina pectoris; Coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen	Soms	Lichte stijging van de bloeddruk; Voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn; Nausea; Braken; Droge mond; Dysfagie
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bv. darmischemie, darminfarct, miltinfarct), die zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierzwakte; Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Polyurie; Verhoogde mictiefrequentie
	Zeer zelden	Drang tot urineren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	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
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
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 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 intensieve careprocedures 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 op de serumconcentraties van zolmitriptan bij patiënten heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pijnstillers; preparaten tegen migraine; selectieve serotonineagonisten (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 bescheiden 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 adrenerge, histaminerge, muscarinerge of dopaminerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

In diermodellen 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 is bij toediening als conventionele orale tabletten consistent doeltreffend bij migraine met of zonder aura en bij met de maandstonden samenhangende migraine. Het is niet bewezen dat inname van zolmitriptan in de vorm van conventionele orale tabletten tijdens de aura de migrainehoofdpijn voorkomt en daarom moet **Zolmitriptan ODIS Viartis** worden ingenomen tijdens de hoofdpijnfase van 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, in verhouding tot 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.

Zolmitriptan orodispergeerbare tablet was bio-equivalent aan de conventionele tablet in termen van AUC en C_{max} voor zolmitriptan en zijn actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan. 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-desmethylzolmitriptan 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 ook een 5HT_{1B/1D}-receptoragonist en is in diermodellen 2 tot 6 keer krachtiger dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-demethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van het moedermolecuul en daarom zal die metaboliet allicht bijdragen tot de therapeutische werking van zolmitriptan.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd via 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 indolazijnzuurmetabooliet) 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 metaboolieten 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 metaboolieten 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 metabooliet 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

In een studie waarin het effect van leverlijden op de farmacokinetiek van zolmitriptan werd onderzocht, werd aangetoond dat de AUC en de C_{max} stijgen met respectievelijk 94% en 50% bij patiënten met matig leverlijden en met 226% en 47% bij patiënten met een ernstige leverziekte in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De blootstelling aan de metaboolieten waaronder de actieve metabooliet verminderde.

De AUC en de C_{max} van de actieve metabooliet N-desmethylzolmitriptan daalden met respectievelijk 33% en 44% bij patiënten met een matige leverziekte en met 82% en 90% bij patiënten met een ernstige leverziekte.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in studies met eenmalige en herhaalde doses werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, wat erop wijst dat die weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Crospovidon (type A)
Crospovidon (type B)

Aspartaam (E 951)
Cellulose, microkristallijne
Guargom
Magnesiumstearaat
Sinaasappelsmaak (bevat sinaasappelaroma, maïsmaltodextrine, alfatocoferol (E 307))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Flesverpakkingen: Gebruiken binnen 100 dagen na eerste opening.

Blisterverpakkingen in een zakje: Gebruik het zakje binnen 90 dagen na de eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Blisterverpakkingen: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flesverpakkingen: de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide/aluminium/pvc-papier/polyester/aluminium/pvc aftrekbare folieblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 of 48 orodispergeerbare tabletten of in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 6 x 1 of 12 x 1 of 24 x 1 of 48 x 1 orodispergeerbare tabletten.

of

Polyamide/aluminium/pvc-papier/polyester/aluminium/pvc aftrekbare folieblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 of 48 orodispergeerbare tabletten of in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 6 x 1 of 12 x 1, 24 x 1 of 48 x 1 orodispergeerbare tabletten. De blisterverpakkingen zitten in een drievoudig gelaagd zakje met silicagel droogzakjes of in HDPE-flesverpakking met silicageldroogmiddel, absorberend katoenweefsel en een witte, opake polypropyleen (PP) dop in een verpakkingsgrootte van 100 orodispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris GX, Terhulpssteenweg 6A, 1560 Hoeilaart

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

BE :

Zolmitriptan ODIS Viatrix 2,5 mg: BE393845 (folieblisterverpakkingen)

Zolmitriptan ODIS Viatrix 2,5 mg: BE393854 (HDPE-flesverpakking)

Zolmitriptan ODIS Viatrix 5 mg: BE393863 (folieblisterverpakkingen)

Zolmitriptan ODIS Viatrix 5 mg: BE393872 (HDPE-flesverpakking)

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

10/06/2011 / 20/05/2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

10/2023

Datum van goedkeuring: 12/2023