

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan-instant AB 2,5 mg orodispergeerbare tabletten

Zolmitriptan-instant AB 5 mg orodispergeerbare tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg bevat 2,5 mg zolmitriptan.

Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 5 mg zolmitriptan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg bevat 4 mg aspartaam.

Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 8 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan-instant AB 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 7,5 mm.

Zolmitriptan-instant AB 5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 9,5 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

***Voor doseringen die niet haalbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte zijn andere sterkten van dit geneesmiddel verkrijgbaar.***

De aanbevolen dosis zolmitriptan voor het behandelen van een migraineaanval is 2,5 mg. Aanbevolen wordt om zolmitriptan zo snel mogelijk na het begin van de migrainehoofdpijn in te nemen, maar het is ook werkzaam als het in een later stadium wordt ingenomen.

Als de symptomen van migraine na een aanvankelijke reactie binnen 24 uur terugkeren, kan een tweede dosis worden ingenomen. Als een tweede dosis nodig is, mag deze niet binnen 2 uur na de eerste dosis worden ingenomen. Als een patiënt niet op de eerste dosis reageert, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis van nut zal zijn bij dezelfde aanval.

Als een patiënt onvoldoende verlichting krijgt bij een dosis van 2,5 mg, kan bij volgende aanvallen een dosis van 5 mg zolmitriptan worden overwogen.

De totale dosis mag niet hoger zijn dan 10 mg per dag. In een periode van 24 uur mogen niet meer dan 2 doses zolmitriptan worden ingenomen.

Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

#### *Pediatrische patiënten*

##### *Kinderen (jonger dan 12 jaar)*

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot < 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het gebruik van zolmitriptan bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

##### *Jongeren (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 doseringsadvies worden gegeven. Om deze reden wordt het gebruik van Zolmitriptan-instant AB bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

#### *Speciale patiëntenpopulatie*

##### *Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij mensen ouder dan 65 jaar is niet beoordeeld. Het gebruik van zolmitriptan bij ouderen wordt daarom niet aanbevolen.

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd in patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt een maximale dosis van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosis aanpassing vereist voor patiënten met milde leverinsufficiëntie.

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 15 ml/min is er geen dosis aanpassing vereist (zie rubriek 4.3 en rubriek 5.2).

##### *Interacties waarbij dosis aanpassing nodig is (zie rubriek 4.5)*

Voor patiënten die MAO-A-remmers gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Voor patiënten die cimetidine gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die bepaalde remmers van CYP 1A2 gebruiken, zoals fluvoxamine en de quinolonen (bv. ciprofloxacin).

#### Wijze van toediening

De tablet hoeft niet met water te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en wordt met speeksel doorgeslikt. Deze formulering kan worden gebruikt wanneer er geen vloeistof beschikbaar is, of om misselijkheid en braken te voorkomen die met het inslikken van tabletten met een vloeistof gepaard kunnen gaan. De absorptie van zolmitriptan uit de orodispergeerbare tablet kan echter vertraagd zijn, waardoor hij minder snel gaat werken.

De blisterverpakking moet worden opengemaakt (de tabletten mogen niet door de folie worden gedrukt). De tablet dient op de tong te worden gelegd, waar hij oplost en met het speeksel wordt ingeslikt.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Matige of ernstige hypertensie, en lichte niet gecontroleerde hypertensie.

Deze categorie stoffen (5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten) is in verband gebracht met coronaire vasospasmen, waardoor patiënten met ischemische hartziekte werden uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek. Zolmitriptan-instant AB dient daarom niet te worden toegediend aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of een ischemische hartziekte hebben, coronaire vasospasmen (Prinzmetal-angina), een perifere vasculaire aandoening, of aan patiënten met symptomen of tekenen die wijzen op ischemische hartziekte.

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), sumatriptan, naratriptan en andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten met zolmitriptan is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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

Zolmitriptan is gecontraïndiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan-instant AB mag uitsluitend worden gebruikt als de diagnose migraine duidelijk is vastgesteld. Zoals bij andere behandelingen van acute migraine dient voorafgaand aan de behandeling van hoofdpijn bij patiënten bij wie migraine niet eerder is vastgesteld en bij migrainepatiënten die atypische symptomen hebben, aandacht te worden besteed aan het uitsluiten van andere mogelijk ernstige neurologische aandoeningen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten die werden behandeld met 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten zijn beroerte en andere cerebrovasculaire events gemeld. Er dient rekening mee te worden gehouden dat migrainepatiënten kans kunnen hebben op bepaalde cerebrovasculaire events.

Zolmitriptan mag niet worden gebruikt bij patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-White-syndroom of aritmieën die verband houden met geleidingsstoornissen door andere accessoire verbindingen.

Zoals bij alle 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten zijn er in zeer zeldzame gevallen coronair vasospasme, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan-instant AB mag niet worden toegediend aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte (bv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijke aanleg) zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek (zie rubriek 4.3). Er dient speciale aandacht te worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Door dit onderzoek wordt mogelijk niet iedere patiënt met een hartaandoening onderkend, en in zeer zeldzame gevallen zijn er ernstige cardiale bijwerkingen opgetreden bij patiënten zonder een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten zijn zwaarte, drukkend gevoel of benauwdheid in het precordium (zie rubriek 4.8) gemeld na toediening van zolmitriptan. Als er pijn op de borst of symptomen die consistent zijn met ischemische hartziekte optreden, dienen er geen verdere doseringen zolmitriptan te worden gebruikt tot het geëigende medisch onderzoek heeft plaatsgevonden.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten zijn er voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk gemeld bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden gingen deze bloeddrukstijgingen gepaard met klinisch significante bijwerkingen. De aanbevolen dosis zolmitriptan mag niet overschreden worden.

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-instant AB 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 elk type pijnstillers tegen hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, dient medisch advies te worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Er dient rekening te worden gehouden met de diagnose hoofdpijn door overmatige medicatie bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is onderzoek gedaan naar interacties met cafeïne, ergotamine, dihydro-ergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifen, fluoxetine, rifampicine en propranolol, en er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metaboliet.

Gegevens over gezonde proefpersonen geven aan dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties zijn tussen zolmitriptan en ergotamine. De toegenomen kans op coronair vasospasme is echter een theoretische mogelijkheid, en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. Aangeraden wordt om na het gebruik van ergotaminebevattende preparaten ten minste 24 uur te wachten met het toedienen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt geadviseerd om na gebruik van zolmitriptan ten minste zes uur te wachten met het toedienen van ergotaminebevattende preparaten (zie rubriek 4.3).

Na toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A-remmer, was er een kleine toename (26%) van de AUC van zolmitriptan en een drievoudige toename van de AUC van de actieve metaboliet. Een maximale dosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt daarom aanbevolen bij patiënten die een MAO-A-remmer gebruiken. De geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt als er doseringen moclobemide hoger dan 150 mg tweemaal daags worden toegediend.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450-remmer, was de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% toegenomen en de AUC met 48%. Bovendien waren de halfwaardetijd en de AUC van de actieve N-desmethylmetaboliet (N-desmethylzolmitriptan) verdubbeld. Voor patiënten die cimetidine gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen. Op basis van het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP 1A2-remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt bij dit type verbindingen, zoals fluvoxamine en de quinolonen (bv. ciprofloxacin), dezelfde dosisvermindering aanbevolen.

Toediening van selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) had geen enkele farmacokinetische interactie met zolmitriptan tot gevolg. Er zijn echter gevallen gemeld van patiënten met symptomen die overeenkomen met het serotoninesyndroom (o.a. veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

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

Zoals andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten binnen 24 uur na de behandeling met zolmitriptan moet vermeden worden. Ook de toediening van zolmitriptan binnen 24 uur na het gebruik van andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten moet vermeden worden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

*Zwangerschap:* De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. De resultaten van experimenteel onderzoek bij dieren wijzen niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen uit onderzoek naar de embryotoxiciteit wezen echter op een verminderde embryonale levensvatbaarheid. Toediening van zolmitriptan mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

*Borstvoeding:* Onderzoek heeft aangetoond dat zolmitriptan overgaat in de moedermelk van zogende dieren. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in de moedermelk bij de mens. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van zolmitriptan aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van de zuigeling moet zo laag mogelijk worden gehouden door gedurende 24 uur na de behandeling geen borstvoeding te geven.

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

Zolmitriptan-instant AB heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij doseringen tot 20 mg zolmitriptan was er in een kleine groep gezonde proefpersonen geen significante afname van de prestatie bij testen van de psychomotoriek. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ingewikkelde taken moeten verrichten (zoals het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van machines) omdat tijdens een migraineaanval slaperigheid en andere symptomen kunnen optreden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, treden meestal op binnen vier uur na inname, komen niet vaker voor na herhaald doseren en verdwijnen spontaan zonder bijkomende behandeling.

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van de 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	afwijkingen of verstoringen van de gewaarwording; duizeligheid; hoofdpijn; hyperesthesie; paresthesie; slaperigheid; warm gevoel.
Hartaandoeningen	Vaak	palpataties.
	Soms	tachycardie.

	Zeer zelden	myocardinfarct; angina pectoris, coronair vasospasme.
Bloedvataandoeningen	Soms	lichte stijging van de bloeddruk. Voorbijgaande toename van de systemische bloeddruk
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken; droge mond, dysfagie.
	Zeer zelden	ischemie of infarct (bv. intestinale ischemie, intestinaal infarct, miltinfarct) die zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spierzwakte; myalgie.
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	polyurie; toegenomen mictiefrequentie.
	Zeer zelden	urinaire aandrang.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie, zwaar gevoel, benauwdheid, pijn of druk in keel, nek, ledematen of borstkas

Bepaalde 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, B-1000 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Vrijwilligers die een enkelvoudige orale dosis van 50 mg kregen hadden vaak last van sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en de controle van patiënten na een overdosis Zolmitriptan-instant AB orodispergeerbare tabletten dient daarom ten minste gedurende 15 uur te worden voortgezet of zolang de symptomen aanhouden.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In gevallen van ernstige intoxicatie worden maatregelen voor intensieve zorg aanbevolen, o.a. het vrijmaken en -houden van de luchtwegen, het zorgen voor adequate zuurstofvoorziening en beademing, en controle en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem.

Het is onbekend welk effect hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties van zolmitriptan hebben.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine(5HT<sub>1</sub>) agonisten. ATC-code: N02CC03.

### Werkingsmechanisme

Zolmitriptan is een selectieve agonist gebleken van 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoren die de vasculaire contractie regelen. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant 5HT<sub>1B</sub>- en 5HT<sub>1D</sub>-receptoren, en een beperkte affiniteit voor 5HT<sub>1A</sub>-receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit of farmacologische activiteit voor andere 5HT-receptorsubtypen (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) of adrenerge, histamine-, muscarine- of dopaminereceptoren.

### Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de circulatie van de arteria carotis. Bovendien geeft experimenteel onderzoek met dieren aan dat zolmitriptan remmend werkt op de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus met remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonine gengerelateerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en Substance P)).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek met conventionele tabletten zolmitriptan is er vanaf een uur na toediening een aanwijsbaar begin van de werkzaamheid, met een toenemende effectiviteit tussen 2 en 4 uur bij hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

Zolmitriptan, oraal toegediend als conventionele tabletten, is bij migraine met of zonder aura even werkzaam als bij menstruele migraine. Zolmitriptan, oraal toegediend als conventionele tabletten, bleek migrainehoofdpijn niet te voorkomen als het tijdens de aura wordt gebruikt, en daarom dient Zolmitriptan-instant AB tijdens de hoofdpijnfase van migraine te worden gebruikt.

### Pediatrische patiënten

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 696 jongeren met migraine kon de superioriteit van zolmitriptan tabletten in doseringen van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg t.o.v. placebo niet worden aangetoond. De werkzaamheid werd niet aangetoond.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van conventionele tabletten zolmitriptan wordt zolmitriptan snel en goed geabsorbeerd (ten minste 64%) na orale toediening bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moederstof is ongeveer 40%. Bij gezonde proefpersonen vertonen zolmitriptan en zijn actieve metabooliet, de N-desmethylmetabooliet, toegediend als eenmalige dosis, een met de dosis evenredige AUC en C<sub>max</sub> binnen het doseringsbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan verloopt snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt 75% van de C<sub>max</sub> binnen 1 uur bereikt, en hierna wordt de plasmaconcentratie van zolmitriptan ongeveer op dit niveau gehandhaafd tot 4-5 uur na toediening. De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Na meervoudige dosering van zolmitriptan was er geen aanwijzing voor accumulatie.

Tijdens een migraineaanval is de plasmaconcentratie van zolmitriptan en zijn metaboolieten in de eerste 4 uur na toediening van het geneesmiddel lager dan tijdens een migrainevrije periode, wat wijst op een vertraagde absorptie die verband houdt met de verminderde maaglediging die tijdens een migraineaanval wordt waargenomen.

De zolmitriptan orodispergeerbare tablet bleek bio-equivalent te zijn met de conventionele tablet voor wat betreft de AUC en C<sub>max</sub> van zolmitriptan en zijn actieve metabooliet N-desmethylzolmitriptan. Volgens klinisch-farmacologische gegevens kan de t<sub>max</sub> van zolmitriptan bij de orodispergeerbare tablet later worden bereikt (variërend van 0,6 tot 5 uur, gemiddeld 3 uur) dan bij de conventionele tablet (variërend van 0,5 tot 3 uur, gemiddeld 1,5 uur). De t<sub>max</sub> van de actieve metabooliet was bij beide tabletvormen dezelfde (gemiddeld 3 uur).

### Distributie

Het verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwit-verbinding 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-desmethylanalogue. De N-desmethylmetaboliet is actief, de andere zijn dat niet. De N-demethylmetaboliet is ook een 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist, die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-desmethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, en daarom wordt verwacht dat deze metaboliet bijdraagt aan de therapeutische werking van zolmitriptan.

### Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door uitscheiding van de metabolieten via de urine. Meer dan 60% van een enkelvoudige orale dosis wordt in de urine uitgescheiden (voornamelijk als de metaboliet indolazijnzuur) en ongeveer 30% in de feces, voornamelijk als onveranderde moederstof.

Na intraveneuze toediening is de totale gemiddelde plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renaal is. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat wijst op een renale tubulaire secretie. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metabolieten komen overeen, wat aangeeft dat hun eliminatie wordt bepaald door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

### Bijzondere patiëntenpopulaties

#### Gestoorte nierfunctie

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is verminderd (7-8-voudig) bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie t.o.v. gezonde proefpersonen, hoewel de AUC van de moederstof en de actieve metaboliet maar weinig hoger waren (resp. 16 en 35%) bij een toename van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3-3,5 uur. Deze parameters liggen binnen het bereik dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen.

#### Gestoorte leverfunctie

Een studie om het effect van leverziekten op de farmacokinetiek van zolmitriptan te evalueren liet zien dat de AUC en C<sub>max</sub> met respectievelijk 94% en 50% waren verhoogd bij patiënten met een matige leverziekte en met respectievelijk 226% en 47% in patiënten met een ernstige leverziekte vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, inclusief de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan, waren de AUC en C<sub>max</sub> met respectievelijk 33% en 44% verminderd in patiënten met matige leverziekte en met respectievelijk 82% en 90% in patiënten met ernstige leverziekte.

#### Ouderen

Bij gezonde oudere proefpersonen was de farmacokinetiek van zolmitriptan hetzelfde als bij gezonde jonge vrijwilligers.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij eenmalige en herhaaldelijke doseringsonderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt hoger te liggen dan het maximaal niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, indicatief voor weinig relevantie voor klinische doeleinden.

De resultaten van genetisch toxiciteitsonderzoek *in vitro* en *in vivo* tonen aan dat er bij klinische toepassing geen genotoxische effecten van zolmitriptan te verwachten zijn.



Bij carcinogeniciteitsonderzoek bij de muis en rat werden geen tumoren aangetroffen die relevant zijn voor klinisch gebruik.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten bindt zolmitriptan aan melanine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)

Calciumsilicaat

Microkristallijne cellulose

Aspartaam (E951)

Natriumzetmeelglycolaat Type A

Crospovidon type B

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat

Sinaasappel-roomaroma ((bevat bv. maltodextrine (maïs), acacia (E414), ascorbinezuur (E300), butylhydroxyanisol (E320))

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisterverpakking met verwijderbare folie.

*Verpakkingsgrootten:* 2, 3, 6 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Zolmitriptan-instant AB 2,5 mg orodispergeerbare tabletten  
Zolmitriptan-instant AB 5 mg orodispergeerbare tabletten

BE346062  
BE346071

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/08/2009  
B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 30/11/2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2022  
Datum van goedkeuring: 02/2023