

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Instant EG 2,5 mg orodispergeerbare tabletten
Zolmitriptan Instant EG 5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zolmitriptan

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten

De orodispergeerbare tabletten van Zolmitriptan Instant EG zijn ronde, platte, witte tabletten met schuine rand.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering Zolmitriptan Instant EG om een migraineaanval te behandelen is 2,5 mg. Er wordt aangeraden Zolmitriptan Instant EG zo snel mogelijk na aanvang van migrainehoofdpijn in te nemen, maar het geneesmiddel is ook doeltreffend indien het op een later tijdstip wordt ingenomen.

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

Indien de migrainesymptomen terugkeren binnen 24 uur na een initiële respons, mag een tweede dosis ingenomen worden. Indien een tweede dosis is vereist, mag deze niet binnen 2 uur na de initiële dosis ingenomen worden. Indien een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval.

Indien een patiënt niet voldoende verbetering vertoont met doses van 2,5 mg, zouden doses van 5 mg Zolmitriptan Instant EG overwogen kunnen worden bij de volgende aanvallen.

De totale dagelijkse inname mag niet hoger zijn dan 10 mg. Niet meer dan 2 doses Zolmitriptan Instant EG mogen ingenomen worden binnen een periode van 24 uur.

Zolmitriptan Instant EG is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

Pediatrische patiënten

Kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan-tabletten bij pediatrische patiënten werden niet vastgesteld. Daarom is het gebruik van Zolmitriptan Instant EG bij kinderen niet aanbevolen.

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van zolmitriptan-tabletten werd niet aangetoond in een placebogecontroleerde klinische studie bij patiënten tussen 12 en 17 jaar. Daarom is het gebruik van Zolmitriptan Instant EG bij adolescenten niet aanbevolen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar werden niet vastgesteld. Daarom is het gebruik van Zolmitriptan Instant EG bij bejaarden niet aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt een dosis van maximum 5 mg per 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 15 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Interacties die een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5)

Voor patiënten die MAO-A-inhibitoren innemen, is een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aangeraden. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur is aangeraden bij patiënten die cimetidine nemen.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur is aangeraden bij patiënten die specifieke CYP 1A2 inhibitoren nemen zoals fluvoxamine en chinolonen (bijv. ciprofloxacine).

Wijze van toediening

De Zolmitriptan Instant EG tablet moet op de tong geplaatst worden, waar ze zal oplossen en zal ingeslikt worden met het speeksel.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, menthol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

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

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), sumatriptan,

naratriptan of andere 5-HT_{1B/1D} receptoragonisten samen met zolmitriptan is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Zolmitriptan mag niet toegediend worden aan patiënten die reeds een cerebrovasculair accident (CVA) of een transiënte ischemische aanval (TIA) hadden.

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag slechts gebruikt worden indien een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. Zoals bij andere acute migrainebehandelingen moeten voorzorgen genomen worden om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten, vooraleer men de hoofdpijn behandelt bij patiënten die niet eerder als migrainepatiënten werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet aangewezen voor gebruik bij hemiplegische, basiliaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten behandeld met 5-HT_{1B/1D} agonisten werden beroertes en andere cerebrovasculaire voorvallen gerapporteerd. Er dient op gewezen te worden dat migrainepatiënten risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

Zolmitriptan mag niet toegediend worden aan patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-White-syndroom of aritmieën geassocieerd aan andere supplementaire cardiale conductiewegen.

In zeer zeldzame gevallen werden, zoals met andere 5-HT_{1B/1D} agonisten, coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gerapporteerd. Zolmitriptan mag niet zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie gegeven worden aan patiënten met risicofactoren voor ischemisch hartlijden (bijv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) (zie rubriek 4.3). Bijzondere aandacht moet besteed worden aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar, die deze risicofactoren vertonen. Het is echter mogelijk dat deze evaluaties niet alle patiënten met een hartziekte identificeren en in zeer zeldzame gevallen kwamen ernstige hartproblemen voor bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5-HT_{1B/1D} receptoragonisten werden een zwaar gevoel, precordiale benauwdheid of druk (zie rubriek 4.8.) gemeld na toediening van zolmitriptan. Indien pijn in de borst of symptomen consistent met ischemisch hartlijden optreden, mag geen nieuwe dosis zolmitriptan ingenomen worden tot een gepaste medische evaluatie uitgevoerd werd.

Zoals met andere 5-HT_{1B/1D} agonisten werden voorbijgaande systemische bloeddrukstijgingen gerapporteerd bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden werden deze bloeddrukstijgingen geassocieerd met klinisch significante voorvallen. De aangeraden dosis zolmitriptan mag niet overschreden worden.

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

Serotoninesyndroom (inclusief verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) werd gerapporteerd na een gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonine re-uptake-inhibitoren (SSRI's) of serotonine noradrenaline re-uptake-inhibitoren (SNRI's). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Indien concomitante behandeling met zolmitriptan en een SSRI of een SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt aanbevolen de patiënt op een gepaste manier te volgen, voornamelijk bij het opstarten van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij toevoeging van een ander geneesmiddel met serotonogene werking (zie rubriek 4.5).

Verlengd gebruik van elk soort pijnstiller voor hoofdpijn kan deze verergeren. Indien deze situatie ervaren of vermoed wordt, dient medisch advies gevraagd te worden en dient de behandeling te worden stopgezet. De diagnose van overdadig gebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn dient vermoed te worden bij patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Hulpstof

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Gegevens van gezonde personen doen vermoeden dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties zijn tussen zolmitriptan en ergotamine. Een verhoogd risico op coronaire vasospasmen is echter theoretisch mogelijk en daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd. Er wordt aangeraden minstens 24 uur te wachten na het gebruik van ergotaminepreparaten alvorens zolmitriptan toe te dienen. Anderzijds wordt er aangeraden minstens zes uur te wachten na gebruik van zolmitriptan vooraleer een ergotaminepreparaat toe te dienen (zie rubriek 4.3).

Na toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A remmer, was er een lichte stijging (26 %) in de AUC ('Area Under the Curve') van zolmitriptan en een 3-voudige stijging in de AUC van de actieve metaboliet. Daarom wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen in patiënten die een MAO-A remmer nemen. De geneesmiddelen mogen niet tegelijkertijd genomen worden indien de dosering moclobemide hoger is dan tweemaal 150 mg per dag.

Na de toediening van cimetidine, een algemene P450 inhibitor, was de halfwaardetijd van zolmitriptan verhoogd met 44 % en de AUC met 48 %. Bovendien werden de halfwaardetijd en AUC van de actieve, N-gedemethyleerde metaboliet (183C91) verdubbeld. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine nemen. Gebaseerd op het globale interactieprofiel, kan een interactie met specifieke CYP 1A2 inhibitoren niet uitgesloten worden. Daarom wordt voor geneesmiddelen van dit type, zoals fluvoxamine en de chinolonen (bijv. ciprofloxacin), dezelfde dosisverlaging aanbevolen.

Selegiline (een MAO-B-inhibitor) en fluoxetine (een SSRI) resulteerden niet in enige farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Er zijn echter gevallen gemeld die patiënten beschrijven met symptomen die overeenkomen met het serotoninesyndroom (inclusief verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) volgend op het gebruik van selectieve serotonine re-uptake-inhibitoren (SSRI's) of serotonine noradrenaline re-uptake-inhibitoren (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

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

Concomitante toediening van andere 5-HT_{1B/1D} agonisten binnen 24 uur na een behandeling met zolmitriptan dient te worden vermeden. Overeenstemmend dient de toediening van zolmitriptan binnen de 24 uur na het gebruik van andere 5-HT_{1B/1D} agonisten te worden vermeden.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij een humane zwangerschap werd niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen in embryotoxiciteitsstudies suggereren nochtans een vermindering van de levensvatbaarheid van embryo's. De toediening van zolmitriptan mag enkel overwogen worden indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Uit studies blijkt dat zolmitriptan bij dieren in melk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van zolmitriptan in de humane moedermelk. Voorzichtigheid is dus geboden bij het toedienen van zolmitriptan bij vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van zuigelingen moet geminimaliseerd worden door borstvoeding binnen de 24 uur na de behandeling te vermijden.

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

In een kleine groep gezonde personen werd geen significante verstoring gedetecteerd van de resultaten tijdens psychomotorische testen bij doses tot 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten die een activiteit verrichten die concentratie vereist (bijv. het besturen of gebruiken van machines) aangezien slaperigheid en andere symptomen kunnen optreden tijdens een migraineaanval.

4.8. Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, treden meestal binnen vier uur na toediening op, nemen niet toe in frequentie bij herhaalde toediening en verdwijnen spontaan zonder verdere behandeling.

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van de bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na toediening van zolmitriptan:

Systeemorgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Abnormale of verstoorde gevoeligheid Duizeligheid Hoofdpijn Hyperesthesie Paresthesie Slaperigheid Warmtegevoel
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zeer zelden	Myocardinfarct Angina pectoris Coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen	Soms	Lichte verhogingen van de bloeddruk Tijdelijke verhogingen van de systemische bloeddruk
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn Nausea Braken Droge mond Dysfagie
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen voordoen als bloederige diarree of buikpijn

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierzwakte Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Polyurie Verhoogde urinaire frequentie
	Zeer zelden	Dringende aandrang tot mictie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen	Vaak	asthenie; zwaar gevoel, gevoel van spanning, pijn of druk in keel, nek, ledematen of borst

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

Of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Overdosering

Vrijwilligers die één orale dosis van 50 mg kregen toegediend, ondervonden over het algemeen sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptantabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en daarom dient de opvolging van patiënten na een overdosis zolmitriptan orodispergeerbare tabletten gedurende minstens 15 uur te worden voortgezet of zolang de klachten of symptomen aanhouden.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In geval van zware intoxicatie worden procedures met betrekking tot intensieve zorgen aangeraden, inclusief het instellen van beademing en het vrijhouden van de luchtwegen, om de noodzakelijke zuurstofopname en ventilatie te waarborgen, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine (5HT₁) agonisten.

ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

Er werd aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5-HT_{1B/1D} receptoren die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant 5-HT_{1B} en 5-HT_{1D} receptoren, en een geringe affiniteit voor 5-HT_{1A}receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit voor of farmacologische activiteit tegenover andere 5-HT receptorsubtypes (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) of adrenerge, histaminerge, muscarine of dopaminerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de arteriële carotiscirculatie. Bovendien suggereren experimentele studies bij dieren dat zolmitriptan de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus remt, wat gepaard gaat met een inhibitie van de vrijstelling van neuropeptiden (calcitonin-gen gerelateerd peptide (CGRP), Vasoactief Intestinaal Peptide (VIP) en Substance P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies met de zolmitriptan conventionele tabletten was de aanvang van werkzaamheid duidelijk na één uur, met toenemende werkzaamheid tegen hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals nausea, fotofobie en fonofobie na 2 tot 4 uur.

Zolmitriptan, indien toegediend onder de vorm van de conventionele tabletten, is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura en bij menstrueel geassocieerde migraine. Voor zolmitriptan, toegediend onder de vorm van conventionele orale tabletten en indien ingenomen tijdens de aurafase, werd niet aangetoond dat het de migrainehoofdpijn voorkomt en daarom zou zolmitriptan moeten ingenomen worden tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

Pediatrische patiënten

Een gecontroleerde klinische studie bij 696 adolescenten met migraine kon geen superioriteit aantonen van zolmitriptantabletten bij doses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ten opzichte van placebo. Doeltreffendheid werd niet aangetoond.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolmitriptan wordt snel en goed geabsorbeerd (minstens 64 %) na orale toediening van de zolmitriptan conventionele tabletten bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moedermolecule is ongeveer 40 %. Er is een actieve metaboliet (de N-demethylmetaboliet) die ook een 5-HT_{1B/1D}receptoragonist is, en die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan.

Bij gezonde personen geven zowel een eenmalige dosis van zolmitriptan als van de actieve metaboliet, de N-demethylmetaboliet, een dosisafhankelijke AUC en C_{max} over een doseringsbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan is snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt binnen 1 uur 75 % van de

C_{\max} bereikt en nadien blijft de plasmaconcentratie van zolmitriptan op ongeveer dit niveau gedurende 4 tot 5 uur na inname.

De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er waren geen aanwijzingen voor accumulatie van zolmitriptan bij meervoudige dosissen.

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en zijn metabolieten zijn lager in de eerste 4 uren na toediening van het geneesmiddel tijdens een migraineaanval, ten opzichte van een migrainevrije periode, wat een vertraagde absorptie laat vermoeden, te wijten aan de gereduceerde snelheid van maaglediging waargenomen tijdens een migraineaanval.

Zolmitriptan is bio-equivalent met de conventionele tablet op het vlak van AUC en C_{\max} , voor zowel zolmitriptan als de actieve metaboliet 183C91. Klinische farmacologische gegevens tonen aan dat de t_{\max} voor zolmitriptan later kan bereikt worden voor de orodispergeerbare tablet (tussen 0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) in vergelijking met de conventionele tablet (tussen 0,5 tot 3 uur, mediaan 1,5 uur). De t_{\max} voor de actieve metaboliet bleef gelijk bij beide formulaties (mediaan 3 uur).

Biotransformatie en eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door urinaire uitscheiding van de metabolieten. Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indolazijnzuurderivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethylderivaat. Enkel de N-demethylmetaboliet is werkzaam. Plasmaconcentraties van de N-demethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moedermolecule, dus het kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt tot de therapeutische werkzaamheid van zolmitriptan. Meer dan 60 % van een eenmalige orale dosis wordt uitgescheiden in de urine (voornamelijk als indolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30 % wordt onveranderd als moedermolecule uitgescheiden in de feces.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, een vierde hiervan is renale klaring. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat renale tubulaire secretie suggereert. Het distributievolume is 2,4 l/kg na intraveneuze toediening. De binding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet aan plasma-eiwitten is laag (ongeveer 25 %). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van zijn metabolieten zijn vergelijkbaar, dit duidt op het feit dat hun eliminatiesnelheid bepaald wordt door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

Bijzondere populatie

Nierinsufficiëntie

De renale klaring van zolmitriptan en al zijn metabolieten is verlaagd (7-8 keer) bij patiënten die in vergelijking met gezonde personen een matige tot ernstige nierinsufficiëntie hebben, ook al waren de AUC's van de moedermolecule en van de actieve metaboliet slechts licht verhoogd (respectievelijk 16 % en 35 %,) met een toename van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3-3,5 uur. Deze parameters vallen binnen de grenswaarden zoals waargenomen 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 verhoogd bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie en met respectievelijk 226 % en 47 % bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, inclusief de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de 183C91 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 bejaarden was gelijkaardig aan die bij gezonde jonge vrijwilligers.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken betreffende toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld.

Uit de bevindingen van in vitro en in vivo genetische toxiciteitsstudies blijkt dat er geen genotoxische effecten voor zolmitriptan moeten verwacht worden onder de voorwaarden voor klinisch gebruik.

In carcinogeniteitsstudies bij de muis en de rat werden geen tumoren waargenomen, die verband houden met klinisch gebruik.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Mannitol (Eur. Ph.)

Maltodextrine

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type A

Natriumwaterstofcarbonaat

Anhydrisch citroenzuur

Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide

Natriumsacharine

Magnesiumstearaat

Mentholsmaak (maltodextrine, natuurlijke menthol, gemodificeerd maïszetmeel)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingen van 2, 3, 6, 12 en 24 tabletten of 2x1, 3x1, 6x1, 12x1 en 24x1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Zolmitriptan Instant EG 2,5 mg orodispergeerbare tabletten: BE372355

Zolmitriptan Instant EG 5 mg orodispergeerbare tabletten: BE372364

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 2010

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 08 januari 2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2021

Datum van herziening van de tekst: 10/2021