

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Teva Instant 2,5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 2,5 mg orodispergeerbare tablet bevat 17,00 mg lactosemonohydraat, 2,00 mg aspartaam, 0,50 tot 1,00 mg sucrose en < 0,02 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan Teva Instant 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met schuine kant, op één zijde gemarkeerd met '93' en op de andere zijde met '8147'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van migraine hoofdpijn met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis Zolmitriptan Teva Instant om een migraineaanval te behandelen is 2,5 mg. Het is raadzaam om Zolmitriptan Teva Instant zo snel mogelijk na het begin van de migraine hoofdpijn in te nemen maar het is ook effectief als het op een later tijdstip wordt ingenomen.

Als de symptomen van migraine binnen de 24 uur terugkeren na een initiële respons, kan een tweede dosis worden ingenomen. Als een tweede dosis nodig is, mag ze niet binnen de 2 uur na de eerste dosis worden ingenomen. Als een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval.

Als een patiënt geen bevredigende verlichting bereikt met dosissen van 2,5 mg doses, kunnen dosissen van 5 mg Zolmitriptan Teva Instant overwogen worden voor de volgende aanvallen. Voorzichtigheid wordt aanbevolen omwille van een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Een gecontroleerde klinische studie kon geen superioriteit aantonen van de dosis van 5 mg ten opzichte van de dosis van 2,5 mg. Niettemin kan een dosis van 5 mg nuttig zijn bij sommige patiënten.

De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 10 mg. In een periode van 24 uur mogen niet meer dan 2 dosissen Zolmitriptan Teva Instant worden ingenomen.

Zolmitriptan Teva Instant is niet aangewezen voor de profylaxe van migraine.

De veiligheid en de werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar werden niet geëvalueerd. Bijgevolg wordt het gebruik van Zolmitriptan Teva Instant bij bejaarden niet aanbevolen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is er geen aanpassing van de dosis vereist, maar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aanbevolen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Interacties die een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5)

Bij patiënten die MAO-A inhibitoren gebruiken, wordt een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aanbevolen.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine gebruiken.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die specifieke CYP 1A2-inhibitoren gebruiken zoals fluvoxamine en chinolonen (bijv. ciprofloxacin).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid werden niet geëvalueerd aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn. Bijgevolg wordt het gebruik van Zolmitriptan Teva Instant bij kinderen niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en wordt doorgeslikt met speeksel. Deze formulering kan gebruikt worden in situaties waarin geen vloeistof beschikbaar is, of om misselijkheid en braken te vermijden die gepaard kunnen gaan met de inname van de tabletten met vloeistof. Er kan echter een vertraging in de absorptie van zolmitriptan vanuit de orodispergeerbare tabletten optreden, wat de werkingssnelheid kan vertragen.

De blisterverpakking moet opengemaakt worden (de tabletten mogen niet door de folie gedrukt worden). De Zolmitriptan Teva Instant tablet moet op de tong gelegd worden, waar ze zal smelten en kan doorgeslikt worden met speeksel.

4.3 Contra-indicaties

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

Matige of ernstige hypertensie, en lichte ongecontroleerde hypertensie.

Deze geneesmiddelenklasse (5HT_{1B/1D} receptoragonisten) werd in verband gebracht met coronaire vasospasmen; bijgevolg werden patiënten met ischemisch hartlijden uitgesloten uit de klinische studies. Bijgevolg mag Zolmitriptan Teva Instant niet toegediend worden aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of aan patiënten met ischemisch hartlijden, coronaire vasospasmen (Prinzmetal angina), perifeer vaatlijden of patiënten die tekens of symptomen vertonen die duiden op ischemisch hartlijden.

De gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), sumatriptan, naratriptan en andere 5HT_{1B/1D} receptoragonisten (zie rubriek 4.5).

Zolmitriptan mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA: transient ischaemic attack).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag alleen worden gebruikt indien er een duidelijke diagnose van migraine werd gesteld. Zoals bij andere behandelingen voor acute migraine moeten voorzorgen worden genomen om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten vooraleer hoofdpijn te behandelen bij patiënten die niet eerder als migrainepatiënten werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten die atypische symptomen vertonen. Zolmitriptan is niet aangewezen voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. CVA en andere cerebrovasculaire accidenten werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met 5HT_{1B/1D} agonisten. Belangrijk om te vermelden is dat migrainepatiënten een risico kunnen hebben voor bepaalde cerebrovasculaire fenomenen.

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

In zeer zeldzame gevallen werden, zoals bij andere 5HT_{1B/1D} agonisten, coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gerapporteerd. Zolmitriptan Teva Instant mag niet worden toegediend aan patiënten met risicofactoren voor ischemisch hartlijden (bijv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) zonder een voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Bijzondere aandacht moet besteed worden aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Deze evaluaties kunnen echter niet elke patiënt met hartlijden identificeren en in zeer zeldzame gevallen traden er ernstige hartproblemen op bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals bij andere 5HT_{1B/1D} receptoragonisten werd, na toediening van zolmitriptan, een zwaar, drukkend of beklemmend gevoel rond de hartstreek gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien borstpijn of symptomen die consistent zijn met ischemisch hartlijden optreden, mogen geen volgende dosissen van zolmitriptan worden ingenomen totdat een aangepaste medische evaluatie werd uitgevoerd.

Zoals bij andere 5HT_{1B/1D} agonisten werden voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk gerapporteerd bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden werden deze bloeddrukstijgingen in verband gebracht met significante klinische fenomenen. De aanbevolen dosering voor zolmitriptan mag niet overschreden worden.

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

Een serotoninesyndroom (met inbegrip van een verstoorde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) werd gerapporteerd na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine/noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Deze reacties kunnen ernstig zijn.

Indien een gelijktijdige behandeling van zolmitriptan en een SSRI of SNRI klinisch verantwoord is, wordt een aangepaste observatie van de patiënt aanbevolen, in het bijzonder tijdens het instellen van de behandeling, bij dosisverhogingen, of bij de toevoeging van andere serotonerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Om even welk type pijnstillers voor hoofdpijn kan in geval van langdurig gebruik de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie voor hoofdpijn moet vermoed worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of als gevolg van) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn.

Indien zolmitriptan, toegediend als conventionele orale tabletten, wordt ingenomen tijdens de aura, werd niet aangetoond dat het migraine hoofdpijn voorkomt en bijgevolg moet Zolmitriptan Teva Instant orodispergeerbare tabletten ingenomen worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

Waarschuwingen in verband met de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase insufficiëntie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Zolmitriptan Teva Instant bevat ook sojalecithine. Patiënten met overgevoeligheid voor pinda of soja mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat ook aspartaam als bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden interactiestudies uitgevoerd met cafeïne, ergotamine, dihydroergotamine, 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 personen suggereren dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties bestaan tussen zolmitriptan en ergotamine. Maar een verhoogd risico op coronaire vasospasmen is theoretisch mogelijk, en de gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. Het wordt aanbevolen om na het gebruik van ergotaminebevattende preparaten minstens 24 uur te wachten vooraleer zolmitriptan in te nemen. Omgekeerd wordt het aanbevolen om na het gebruik van zolmitriptan minstens 6 uur te wachten vooraleer een ergotaminebevattend preparaat in te nemen (zie rubriek 4.3).

Na de toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A inhibitor, was er een lichte stijging (26%) van de AUC van zolmitriptan en een 3-voudige stijging van de AUC van de actieve metaboliet. Bijgevolg wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen bij patiënten die een MAO-A inhibitor innemen. Zolmitriptan en Moclobemide mogen niet samen gebruikt worden als de dosissen van moclobemide meer dan 150 mg tweemaal per dag bedragen.

Na de toediening van cimetidine, een algemene P450 inhibitor, was de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% verlengd en de AUC was met 48% toegenomen. Bovendien was de halfwaardetijd en de AUC van de actieve, N-demethyl metaboliet (183C91) verdubbeld. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine innemen. Op basis van het globale interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP 1A2-inhibitoren niet uitgesloten worden. Bijgevolg wordt dezelfde dosisverlaging aanbevolen met stoffen van dit type, zoals fluvoxamine en chinolonen (bijv. ciprofloxacin).

Selegiline (een MAO-B inhibitor) en fluoxetine (een selectieve serotonine-heropnameremmer, SSRI) hadden geen farmacokinetische interactie met zolmitriptan tot gevolg. Maar er waren rapporten van patiënten met symptomen die compatibel zijn met het serotoninesyndroom (met inbegrip van een verstoorde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine/noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en zolmitriptan (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere 5HT_{1B/1D} receptoragonisten binnen 24 uur bij behandeling van zolmitriptan zou vermeden moeten worden. Evenzo, moet de toediening van zolmitriptan binnen 24 uur bij gebruik van andere 5HT_{1B/1D} receptoragonisten vermeden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van zolmitriptan voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. De evaluatie van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen van embryotoxiciteitsstudies suggereerden echter een verminderde levensvatbaarheid van embryo's. De toediening van zolmitriptan mag alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan wordt uitgescheiden in de moedermelk van lacterende dieren. Er bestaan geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in de moedermelk bij de mens. Bijgevolg is voorzichtigheid vereist indien zolmitriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van zuigelingen moet geminimaliseerd worden door borstvoeding te vermijden gedurende 24 uur na behandeling.

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

In een kleine groep van gezonde personen was er geen significante verstoring van de prestaties op psychomotorische testen bij dosissen tot 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten die geschoolde taken uitvoeren (bijv. een voertuig besturen of machines bedienen) aangezien sufheid en andere symptomen kunnen optreden tijdens een migraineaanval.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen zijn typisch van voorbijgaande aard, neigen op te treden binnen de 4 uur na toediening, zijn niet frequenter na herhaalde toediening en verdwijnen spontaan zonder verdere behandeling.

De volgende definities hebben betrekking op de incidentie van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na toediening van zolmitriptan:

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: afwijkingen of verstoring van het gevoel; duizeligheid; hoofdpijn; hyperesthesie; paresthesie; slaperigheid; warm gevoel.

Hartaandoeningen:

Vaak: palpaties

Soms: tachycardie

Zeer zelden: myocardinfarct; angina pectoris; coronaire vasospasme.

Bloedvataandoeningen:

Soms: lichte stijging van de bloeddruk; voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn; misselijkheid; braken; droge mond, dysfagie

Zeer zelden: ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen manifesteren als bloederige diarree of buikpijn.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Vaak: spierzwakte; myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: polyurie; frequent urineren

Zeer zelden: mictiedrang.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: algemene asthenie; zwaar gevoel; beklemmend gevoel; pijn of druk in keel, nek, ledematen en 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die eenmalige orale dosissen van 50 mg kregen, vertoonden gewoonlijk sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en bijgevolg moet de bewaking van patiënten na overdosering met Zolmitriptan Teva Instant orodispergeerbare tabletten gedurende minstens 15 uur voortgezet worden of zolang als de symptomen of tekens aanhouden.

Er bestaat geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In gevallen van ernstige intoxicatie worden intensive care procedures aanbevolen, waaronder het instellen en behouden van een open luchtweg, waardoor een voldoende oxygenatie en ventilatie gewaarborgd worden, en bewaking en ondersteuning van het cardiovasculair systeem.

Het is onbekend 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 de vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor de humane recombinant 5-HT_{1B} en 5-HT_{1D} receptoren, en een bescheiden affiniteit voor de 5-HT_{1A} receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit of farmacologische activiteit voor andere 5-HT receptor subtypes (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) of adrenerge, histamine, muscarine of dopaminerge receptoren.

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de arteria carotis circulatie. Bovendien suggereren dierexperimenten dat zolmitriptan de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus remt, wat gepaard gaat met inhibitie van de vrijstelling van neuropeptiden (calcitonine-gen gerelateerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en Substantia P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies met zolmitriptan conventionele tabletten is het begin van de werkzaamheid duidelijk vanaf één uur, waarbij een toenemend effect op de hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie wordt waargenomen tussen 2 en 4 uur.

Zolmitriptan, toegediend als conventionele orale tabletten, is even effectief bij migraine met of zonder aura als bij migraine geassocieerd met de menstruatie.

Een gecontroleerde klinische studie bij 696 adolescenten met migraine kon geen superioriteit aantonen van zolmitriptan tabletten in dosissen van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ten opzichte van placebo. De werkzaamheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Bij toediening van een eenmalige dosis aan gezonde personen vertonen zolmitriptan en zijn actieve metaboliet, de N-demethyl metaboliet, een dosisproportionele AUC en C_{max} over het dosisinterval van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan is snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt 75% van de C_{max} bereikt binnen 1 uur, waarna de plasmaconcentraties van zolmitriptan gedurende 4 tot 5 uur na toediening ongeveer op dit niveau blijven.

De absorptie van zolmitriptan is niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er zijn geen aanwijzingen van accumulatie na multiële toedieningen van zolmitriptan.

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en zijn metabolieten zijn lager tijdens de eerste 4 uur na inname van het geneesmiddel tijdens een migraineaanval dan na inname tijdens een migraine-vrije periode. Dit wijst een vertraagde absorptie die overeenstemt met de vertraagde maaglediging die wordt waargenomen tijdens een migraineaanval.

Er werd aangetoond dat zolmitriptan orodispergeerbare tabletten bioequivalent zijn met de conventionele tabletten in termen van AUC en C_{max} voor zolmitriptan en zijn actieve metaboliet 183C91. Klinische farmacologische gegevens afkomstig van het innovatieve product tonen aan dat de t_{max} voor zolmitriptan later kan zijn voor de oraal dispergeerbare tabletten (interval 0,6 tot 5u, mediaan 3u) in vergelijking met de conventionele tablet (interval 0,5 tot 3u, mediaan 1,5u). De t_{max} voor de actieve metaboliet was vergelijkbaar voor beide formuleringen (mediaan 3u).

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door urinaire excretie van de metabolieten. Er zijn drie belangrijke metabolieten: de indolazijnzuur (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), de N-oxide en N-demethyl analogen. De N-demethyl metaboliet is actief terwijl de andere dit niet zijn. De plasmaconcentraties van de N-demethyl metaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, zodat kan verwacht worden dat deze metaboliet bijdraagt tot de therapeutische werking van Zolmitriptan Teva Instant. Meer dan 60% van een eenmalige orale dosis wordt uitgescheiden in de urine (voornamelijk als de indolazijnzuur metaboliet) en ongeveer 30% wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk als ongewijzigde moederstof.

Een studie die het effect van leverziekten op de farmacokinetiek van zolmitriptan evalueerde, toonde aan dat de AUC en de C_{max} met 94% en 50% respectievelijk waren toegenomen bij patiënten met matige leverziekten en met 226% en 47% bij patiënten met ernstige leverziekten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De blootstelling aan de metabolieten, waaronder de actieve metaboliet, was verminderd voor de 183C91 metaboliet, de AUC en de C_{max} waren met 33% en 44% afgenomen bij patiënten met matig leverlijden en met 82% en 90% bij patiënten met ernstig leverlijden.

De plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van Zolmitriptan bedroeg 4,7 uur bij gezonde vrijwilligers, 7,3 uur bij patiënten met matig leverlijden en 12 uur bij patiënten met ernstig leverlijden. De overeenkomstige $T_{1/2}$ waarden voor de 183C91 metaboliet bedroegen 5,7 uur, 7,5 uur en 7,8 uur respectievelijk.

Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renaal wordt geklaard. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid wat wijst op renale tubulaire secretie. Het distributievolume na intraveneuze toediening bedraagt 2,4 L/kg. De plasmaproteïnebinding van zolmitriptan en de N-demethyl metaboliet is laag (ongeveer 25%). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijd van zijn metabolieten zijn vergelijkbaar, wat erop wijst dat hun eliminatiesnelheid bepaald wordt door de snelheid van vorming.

De renale klaring van zolmitriptan en al zijn metabolieten is verminderd (7-8 maal) bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met gezonde personen, hoewel de AUC van de moederstof en de actieve metaboliet slechts licht verhoogd waren (16 en 35% respectievelijk) met een verlenging van het halfleven met 1 uur naar 3 tot 3.5 uur. Deze parameters vallen binnen de intervallen die waargenomen worden bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van zolmitriptan bij gezonde bejaarden was vergelijkbaar met deze bij gezonde jonge vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische onderzoeken werden in toxiciteitsstudies bij eenmalige en herhaalde toediening alleen effecten waargenomen bij blootstellingen die veel hoger waren dan de maximale blootstelling bij de mens.

De resultaten van in vitro en in vivo genetische toxiciteitsstudies tonen aan dat er geen genotoxische effecten van zolmitriptan moeten verwacht worden onder de omstandigheden van klinisch gebruik.

In carcinogeniciteitsstudies bij de muis en de rat werden geen tumoren waargenomen die relevant zijn voor het klinisch gebruik.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Mannitol (E421)

Natriumcroscarmellose

Watervrij citroenzuur

Natriumwaterstofcarbonaat

Aspartaam (E951)

Magnesiumstearaat

Sinaasappelsmaak (sucrose, maltodextrine, natuurlijke smaken, sojalecithine, watervrij colloïdaal siliciumdioxide)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2, 3, 6, 12 of 18 tabletten in Aluminium/Aluminium blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

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

BE365836

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/4/2010

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 08/2018.

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2018.