

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOMIG Instant-2,5, 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten

ZOMIG Instant-5, 5 mg, orodispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke 5 mg orodispergeerbare tablet bevat 5 mg zolmitriptan.

### Hulpstoffen met bekend effect

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

Elke 5 mg orodispergeerbare tablet bevat 10 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 1. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

De 2,5 mg tablet is een witte, platte, ronde, orodispergeerbare tablet met schuine rand, op één zijde gemarkeerd met 'Z'.

De 5 mg tablet is een witte, platte, ronde, orodispergeerbare tablet met schuine rand, op één zijde gemarkeerd met 'Z5'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

ZOMIG Instant is geïndiceerd bij volwassenen vanaf 18 jaar voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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 twee 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, kunnen doses van 5 mg ZOMIG Instant overwogen worden bij de volgende aanvallen.

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

ZOMIG Instant is niet geïndiceerd voor de profylaxis van migraine.

### 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. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Instant bij kinderen niet aanbevolen.

#### *Gebruik bij adolescenten (12-17 jaar)*

De werkzaamheid van ZOMIG 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. Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Instant bij adolescenten niet aanbevolen.

### Speciale populaties

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

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar werden niet vastgesteld.

Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Instant bij ouderen niet aanbevolen.

#### *Patiënten met gestoorde leverfunctie*

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie wordt een dosis van maximum 5 mg per 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een milde gestoorde leverfunctie.

#### *Patiënten met gestoorde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring > 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, wordt een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aangeraden.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die cimetidine nemen.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die specifieke CYP 1A2 inhibitoren nemen zoals fluvoxamine en quinolonen (bv. ciprofloxacin).

### Wijze van toediening

De blisterverpakking dient geopend te worden zoals afgebeeld op de blister (de tabletten mogen niet doorheen de blister gedrukt worden). De ZOMIG Instant tablet moet op de tong geplaatst worden, waar ze zal smelten en zal ingeslikt worden met speeksel.

De tablet moet niet samen met vloeistof ingenomen worden; de orodispergeerbare tablet smelt op de tong en wordt doorgeslikt met het speeksel. Deze formulatie 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. Nochtans kan een vertraging in de absorptie van zolmitriptan uit ZOMIG Instant optreden, wat de aanvang van werking kan vertragen.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

Deze klasse van geneesmiddelen (5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonisten) werd geassocieerd met coronaire vasospasmen, met als gevolg dat patiënten met ischemisch hartlijden werden uitgesloten van klinische studies. Zolmitriptan mag om deze reden niet toegediend worden aan patiënten met een historiek van myocardinfarct of met ischemisch hartlijden, coronaire vasospasmen (Prinzmetal angina), perifeer 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 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonisten samen met zolmitriptan is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5).

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

Zolmitriptan is tegenaangewezen bij patiënten met een creatinineklaring < 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 met andere acute migrainebehandelingen moeten voorzorgen genomen worden om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten, vooraleer men 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, basilaire of oftalmoplegische migraine.

Bij patiënten behandeld met 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten werden beroertes en andere cerebrovasculaire voorvallen gerapporteerd. Er dient op gewezen te worden dat migrainepatiënten het risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

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

In zeer zeldzame gevallen werden, zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten, coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gerapporteerd. Zolmitriptan mag zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie niet gegeven worden aan patiënten met risicofactoren voor ischemisch hartlijden (bv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) (zie rubriek 4.3).

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan postmenopausale 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 voorvallen ter hoogte van het hart voor bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonisten werden zwaartegevoel, 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 5HT<sub>1B/1D</sub> 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.

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 ZOMIG 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.

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 overgebruik 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.

Zomig Instant 2,5 mg bevat 5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg.

Zomig Instant 5 mg bevat 10 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 5 mg.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Patiënten met fenylketonurie moeten worden geïnformeerd dat Zomig Instant fenylalanine (een component van aspartaam) bevat. Elke 2,5 mg tablet bevat 2,81 mg fenylalanine en elke 5 mg tablet bevat 5,62 mg fenylalanine.

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

Dit geneesmiddel 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 werden interactiestudies uitgevoerd met cafeïne, ergotamine, dihydroergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifeen, fluoxetine, rifampicine en propranolol en geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metabooliet werden waargenomen.

Gegevens van gezonde personen laten vermoeden dat er geen farmacokinetisch of klinisch significante interacties tussen zolmitriptan en ergotamine optreden. Een verhoogd risico op coronaire vasospasmen is echter theoretisch mogelijk en daarom is gelijktijdige toediening tegenaangewezen. Er wordt aangeraden minstens 24 uur te wachten na het gebruik van ergotaminepreparaten alvorens zolmitriptan toe te dienen.

Anderzijds wordt er aangeraden minstens 6 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 bij patiënten die een MAO-A remmer nemen. Deze geneesmiddelen mogen niet tegelijkertijd genomen worden indien de dosis van 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 waren de halfwaardetijd en AUC van de actieve, N-gedemethyleerde metaboliet (N-desmethylzolmitriptan) verdubbeld.

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

Steunend op het globale interactieprofiel, kan een interactie met specifieke CYP1A2 inhibitoren niet uitgesloten worden. Daarom wordt voor geneesmiddelen van dit type, zoals fluvoxamine en quinolones (zoals ciprofloxacin), dezelfde dosisreductie aanbevolen.

Selegiline (een MAO-B inhibitor) en fluoxetine (een SSRI) resulteerden niet in enige farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Er zijn echter gevallen beschreven van patiënten met symptomen die overeenkomen met serotonine syndroom (inclusief verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) volgend op het gebruik van selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRIs) of serotonine noradrenaline re-uptake inhibitoren (SNRIs) 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> receptor agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten binnen 24 uur na een zolmitriptanbehandeling dient te worden vermeden. Overeenstemmend dient de toediening van zolmitriptan binnen de 24 uur na het gebruik van andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten te worden vermeden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangerschap is 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.

Toediening van zolmitriptan zou alleen in beschouwing mogen genomen worden indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de eventuele risico's voor de foetus.

##### Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan in de moedermelk van zogende dieren wordt uitgescheiden.

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in humane moedermelk.

Voorzichtigheid is daarom geboden indien zolmitriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Blootstelling van zuigelingen moet geminimaliseerd worden door borstvoeding binnen de 24 uur na behandeling te vermijden.

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

ZOMIG Instant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op 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 geboden bij patiënten die een activiteit verrichten die concentratie vereist (zoals het besturen van voertuigen 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 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:

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angioedeem 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 toename van de bloeddruk, voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	buikpijn, nausea, braken, droge mond, dysfagie
	Zeer zelden	ischemie of infarct (bv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen voordoen als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spierzwakte, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	polyurie, frequente aandrang tot mictie
	Zeer zelden	dringende aandrang tot mictie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie, zwaartegevoel, 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem – zie onderstaande details.

## België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Vrijwilligers die een enkele orale dosis van 50 mg kregen toegediend, ondervonden in het algemeen sedatie.

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

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In geval van zware intoxicatie worden procedures m.b.t. intensieve zorgen aangeraden, inclusief het instellen van beademing en het vrijhouden van de luchtwegen, om voldoende zuurstoftoediening 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 (5HT<sub>1</sub>) agonisten.  
ATC-code: N02CC03

#### Werkingsmechanisme

Er werd aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoren die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant 5HT<sub>1B</sub> en 5HT<sub>1D</sub> receptoren, en een geringe affiniteit voor 5HT<sub>1A</sub> receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit voor of farmacologische activiteit t.h.v. andere 5HT receptorsubtypes (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) 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 in 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 ZOMIG Oral conventionele tabletten was de aanvang van werkzaamheid duidelijk na één uur, met toenemende werkzaamheid op hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals nausea, fotofobie en fonofobie tussen 2 en 4 uur.

Zolmitriptan, indien toegediend onder de vorm van de ZOMIG Oral conventionele tabletten, is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura als bij menstrueel geassocieerde migraine.

Voor zolmitriptan, toegediend onder de vorm van conventionele orale tabletten, werd niet aangetoond dat het de migrainehoofdpijn voorkomt wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura en daarom dient ZOMIG Instant ingenomen te worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

### Pediatrische patiënten

Een gecontroleerde klinische studie bij 696 adolescenten met migraine kon geen superioriteit aantonen van zolmitriptan tabletten 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 ZOMIG Oral conventionele tabletten bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moedermolecule is ongeveer 40 %.

Bij gezonde personen geven zowel een eenmalige dosis van zolmitriptan als van de actieve metabooliet, de N-demethyl metabooliet, 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 blijft de plasmaconcentratie van zolmitriptan op ongeveer dit niveau gedurende 4 tot 5 uur na dosering.

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

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

ZOMIG Instant is bio-equivalent met de ZOMIG Oral conventionele tablet op het vlak van AUC en  $C_{max}$ , voor zowel zolmitriptan als de actieve metabooliet N-desmethylzolmitriptan.

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 metabooliet blijft gelijk bij beide formulaties (mediaan 3 uur).

### Distributie

Het distributievolume is 2,4 l/kg na intraveneuze toediening. De binding van zolmitriptan en de N-demethylmetabooliet aan plasma-eiwitten 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 indolazijnzuurderivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethylderivaat. De N-demethylmetaboliet is werkzaam maar de anderen niet. De N-demethyl metaboliet is ook een 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, en is in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-demethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moedermolecule, zodat kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt tot de therapeutische werkzaamheid van ZOMIG.

### Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door urinaire uitscheiding van de metabolieten. Meer dan 60 % van een eenmalige orale dosis wordt uitgescheiden in de urine (voornamelijk als de indolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30 % wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, een vierde ervan is renale klaring. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, hetgeen renale tubulaire secretie suggereert. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van zijn metabolieten zijn vergelijkbaar, wat duidt op het feit dat hun eliminatiesnelheid bepaald wordt door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

### Speciale populaties

#### Gestoorde nierfunctie

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is verlaagd (7-8 maal) bij patiënten die in vergelijking met gezonde personen een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie hebben, ook al waren de AUCs van de moedermolecule en van de actieve metaboliet slechts licht verhoogd (16 % en 35 %, respectievelijk) 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.

#### Gestoorde 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% bij patiënten met een ernstige leverziekte vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, inclusief de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de N-desmethylzolmitriptan actieve metaboliet, 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

De farmacokinetiek van zolmitriptan bij gezonde ouderen was gelijkaardig aan die bij gezonde jonge vrijwilligers.

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

Effecten in studies met een eenmalige dosis en met herhaalde doses werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die voldoende hoger worden geacht dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

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

Er werden in carcinogeniteitsstudies bij de muis en de rat geen tumoren waargenomen, die relevant zijn voor het klinisch gebruik.

Zoals andere 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonisten bindt zolmitriptan aan melanine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

aspartaam E-951  
anhydrisch citroenzuur  
anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide  
crospovidon  
magnesiumstearaat  
mannitol  
microcristallijne cellulose  
sinaasappelsmaakstof - SN 027512  
natriumbicarbonaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

ZOMIG Instant-2,5: 3 jaar.

ZOMIG Instant-5: 2 jaar.

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

Bewaren beneden 30°C.

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

Tabletten met 2,5 mg of 5 mg in een aluminiumlaminaat blisterverpakking met verwijderbare strip. De kartonnen doosjes bevatten: 2, 6 of 12 (2x6) tabletten met of zonder etui.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

SA Grünenthal NV  
Lenneke Marelaan 8  
1932 St-Stevens-Woluwe  
België

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

ZOMIG Instant-2,5: BE207541  
ZOMIG Instant-5: BE273682

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

ZOMIG Instant-2,5: 20/12/1999

ZOMIG Instant-5: 06/06/2005

Datum van laatste verlenging: 7/11/2008

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

Goedkeuringsdatum: 12/2020