

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOMIG Nasal-5, 5 mg/Dose, neusspray, oplossing
ZOMIG Nasal-2,5, 2,5 mg/Dose, neusspray, oplossing

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ZOMIG Nasal-5, neusspray bevat 50 mg zolmitriptan/ml hetgeen overeenstemt met 5 mg zolmitriptan per dosis.

ZOMIG Nasal-2,5, neusspray bevat 25 mg zolmitriptan/ml hetgeen overeenstemt met 2,5 mg zolmitriptan per dosis.

De oplossing is gebuffered op pH 5.0.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing.

Een heldere, kleurloze tot gele vloeistof. In een neusspray met glazen flacons die een eenmalige dosis bevatten.

Het apparaat is enkel voor eenmalig gebruik.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZOMIG Nasal is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura en bij volwassenen voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van migraine

Volwassenen

De aanbevolen dosis van ZOMIG Nasal om een migraineaanval te behandelen is 2,5 mg of 5 mg. Voor patiënten bij wie geen voldoende effect bereikt wordt met 2,5 mg, kan een dosis van 5 mg effectief zijn bij een volgende aanval. Er wordt aangeraden ZOMIG Nasal zo snel mogelijk na aanvang van migrainehoofdpijn te gebruiken, maar het geneesmiddel is ook doeltreffend indien het op een later tijdstip wordt gebruikt.

Adolescenten (vanaf 12 jaar)

De aanbevolen dosis van ZOMIG Nasal om een migraineaanval te behandelen is 2,5 mg of 5 mg. Voor patiënten bij wie geen voldoende effect bereikt wordt met 2,5 mg, kan een dosis van 5 mg effectief zijn bij een volgende aanval. Er wordt aangeraden ZOMIG Nasal zo snel mogelijk na aanvang van migrainehoofdpijn te gebruiken in te nemen, maar het geneesmiddel is ook doeltreffend indien het op een later tijdstip wordt gebruikt.

Indien de symptomen van migraine terugkeren binnen 24 uur na een initiële respons, mag een tweede dosis worden toegediend. Indien een tweede dosis is vereist, mag deze niet binnen twee uur na de initiële dosis worden toegediend. Indien een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 10 mg. Daarom mogen niet meer dan 2 doses zolmitriptan 5 mg worden gebruikt binnen een periode van 24 uur.

Bij volwassenen, vormt ZOMIG Nasal een alternatief voor de ZOMIG tabletten en kan dus vooral voordeel bieden voor patiënten die misselijk zijn of moeten braken tijdens een migraine aanval. Het moet echter opgemerkt worden dat identieke dosissen van ZOMIG tabletten en ZOMIG Nasal niet dezelfde efficaciteit kunnen hebben (zie rubriek 5.1).

Behandeling van clusterhoofdpijn

De aanbevolen dosis van ZOMIG Nasal om clusterhoofdpijn te behandelen is 5 mg of 10 mg. Voor patiënten bij wie geen voldoende effect bereikt wordt met 5 mg, kan een dosis van 10 mg effectief zijn bij een volgende aanval. Er wordt aangeraden ZOMIG Nasal zo snel mogelijk na aanvang van de clusterhoofdpijn te gebruiken.

De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 10 mg. Daarom mogen niet meer dan 4 dosissen zolmitriptan 2,5 mg of 2 dosissen zolmitriptan 5 mg gebruikt worden binnen een periode van 24 uur.

ZOMIG Nasal is niet geïndiceerd voor de profylaxis van migraine of clusterhoofdpijn.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)

De werkzaamheid van ZOMIG Nasal bij kinderen in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Nasal bij kinderen < 12 jaar niet aanbevolen.

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

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

Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Nasal 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).

Richtlijnen voor posologie bij interacties (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 ZOMIG Nasal per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die cimetidine nemen.

Een maximale dosis van 5 mg ZOMIG Nasal per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die specifieke inhibitoren van CYP 1A2 zoals fluvoxamine en quinolonen (b.v. ciprofloxacine) nemen.

Wijze van toediening

Behandeling van migraine

ZOMIG Nasal wordt toegediend als één enkele dosis in één neusgat.

Behandeling van clusterhoofdpijn

Patiënten met clusterhoofdpijn kunnen een verstopt neusgat hebben aan dezelfde zijde als deze waar de pijn optreedt. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen om ZOMIG Nasal toe te dienen in het andere neusgat.

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_{1B/1D} 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), perifere vaatlijden, noch aan patiënten die tekenen of symptomen vertonen die wijzen op ischemisch hartlijden.

Gelijktijdige toediening van ergotamine of ergotaminederivaten (waaronder methysergide) en andere 5HT_{1B/1D} 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 of clusterhoofdpijn is gesteld. Zoals met andere acute behandelingen van hoofdpijn moeten voorzorgen

genomen worden om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten, vooraleer men patiënten behandelt die niet eerder als migrainepatiënten of als patiënten met clusterhoofdpijn werden gediagnosticeerd, en bij patiënten met atypische symptomen.

Zolmitriptan is niet aangewezen voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten behandeld met 5HT_{1B/1D} agonisten werden beroertes en andere cerebrovasculaire voorvallen gerapporteerd. Er dient op gewezen te worden dat patiënten 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_{1B/1D} agonisten coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gerapporteerd. Bij patiënten met risicofactoren voor ischemisch hartlijden (bv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) moet een cardiovasculaire evaluatie gemaakt worden vooraleer een behandeling met zolmitriptan gestart wordt (zie rubriek 4.3). Bijzondere aandacht dient te worden besteed worden aan postmenopausale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar, die deze risicofactoren vertonen. Het is echter mogelijk dat niet elke patiënt met een hartziekte geïdentificeerd wordt tijdens deze onderzoeken en in zeer zeldzame gevallen hebben ernstige hartproblemen zich voorgedaan in patiënten die geen onderliggende hartziekte hadden.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D} 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 genomen worden tot een gepaste medische evaluatie uitgevoerd werd.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D} agonisten werden voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk gerapporteerd, dit bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden werden deze bloeddrukstijgingen geassocieerd met klinisch significante voorvallen. 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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gegevens van gezonde personen laten vermoeden dat er geen 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).

Farmacokinetische interacties (effecten van zolmitriptan op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen)

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.

Behandeling met krachtige CYP1A2 inhibitoren kan de plasmaconcentraties van zolmitriptan verhogen en de concentraties van de actieve metaboliet verminderen. Het klinisch belang hiervan is ongekend. Voor geneesmiddelen van dit type, zoals fluvoxamine en quinolones (bv. ciprofloxacin), wordt 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_{1B/1D} receptor agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5HT_{1B/1D} 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_{1B/1D} agonisten te worden vermeden.

Farmacokinetische interacties (effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van zolmitriptan)

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 metaboliet werden waargenomen.

De absorptie en farmacokinetiek van zolmitriptan blijven onveranderd bij voorafgaande toediening van de sympathomimetische vasoconstrictor xylometazoline.

Interactiestudies werden alleen bij volwassenen uitgevoerd. Er zijn echter geen aanwijzingen dat het interactieprofiel bij adolescenten verschillend is.

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 Nasal 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 voertuigen besturen of machines bedienen 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	overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angioedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	smaakstoornissen
	Vaak	abnormale of verstoorde gevoeligheid, duizeligheid, hoofdpijn, hyperesthesie, paresthesie, slaperigheid, warmtegevoel

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Hartaandoeningen	Vaak	palpaties
	Soms	tachycardie
	Zeer zelden	myocardinfarct, angina pectoris, coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen	Soms	lichte toename van de bloeddruk, voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	neusbloeding, ongemak in de neusholte, niet-infectieuze rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	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

De frequentie aan lokale bijwerkingen was dosisafhankelijk.

Bepaalde symptomen kunnen deel uitmaken van de migraineaanval zelf.

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar bij volwassenen en adolescenten.

Pediatrie populatie

Gegevens van een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gekruist onderzoek met 168 pediatrie proefpersonen (6 tot 11 jaar) met migrainehoofdpijn, evenals postmarketinggegevens ondersteunen het bijwerkingenprofiel. Het type en de ernst van de bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. Over de frequenties kunnen echter geen uitspraken gedaan worden. Er zijn geen nieuwe veiligheidskwesties geïdentificeerd uit de voltooide pediatrie studie voor de onderzochte leeftijdsgroep.

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

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 Brussel Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan 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 (5HT₁) agonisten
ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

Er werd aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5HT_{1B/1D} receptoren die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant 5HT_{1B} en 5HT_{1D} receptoren, en een geringe affiniteit voor 5HT_{1A} receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit voor of farmacologische activiteit t.h.v. andere 5HT receptorsubtypes (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) 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 nam het aantal patiënten met bijwerkingen toe bij toenemende dosis (zie rubriek 4.8)

Acute behandeling van migraine

In een klinische studie met ZOMIG Nasal met iets meer dan 1300 migraine patiënten waarbij tot 3 aanvallen werden behandeld, resulteerde de 2,5 mg dosis 2 uur na toediening in 59% van de aanvallen in een vermindering van ernstige/matige hoofdpijn tot milde/geen hoofdpijn en in 26% van de aanvallen in verdwijnen van de pijn. Voor de 5 mg dosis waren deze percentages respectievelijk 70% en 36% en voor placebo respectievelijk 31% en 8%. Na toediening van beide doses werd een statistisch significant

initieel effect op hoofdpijn gezien na 15 minuten (in 8% van de aanvallen voor ZOMIG Nasal-2,5 en in 11% van de aanvallen voor ZOMIG Nasal-5 in vergelijking met 5% van de aanvallen voor placebo). Tengevolge van verschillende farmacokinetische profielen van de orale en nasale formulaties, is het mogelijk dat patiënten die behandeld worden met de 2,5 mg neusspray geen voldoende efficaciteit op latere tijdstippen bereiken in vergelijking met patiënten behandeld met de 2,5 mg tablet.

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

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

Adolescente patiënten met migraine

Er werd een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 2-weg gekruist onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid te evalueren van zolmitriptan 5 mg neusspray voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn. Het onderzoek omvatte een enkelblinde, placeboprovocatie voor elk van twee migraineaanvallen en er namen 171 evalueerbare adolescenten van 12 tot 17 jaar aan deel. Voor de primaire eindpunten '1 uur hoofdpijnrespons' (gedefinieerd als een verbetering van de intensiteit van de migrainehoofdpijn van ernstig of matig naar mild of geen) en '2 uur aanhoudende hoofdpijnrespons' waren de resultaten 58,1% vs. 43,3% ($p = 0,013$) en 51,4% vs. 33,1% ($p = 0,003$) voor respectievelijk zolmitriptan vs. placebo. Bovendien had 27,7% en 39,2% van de patiënten die zolmitriptan kregen geen pijn meer na, respectievelijk 1 en 2 uur vs. 10,2% en 18,9% van de patiënten die placebo kregen ($p < 0,001$).

Pediatrische patiënten met migraine

Een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde, 2-weg gekruiste studie met een open label extensie werd uitgevoerd om de werkzaamheid van zolmitriptan 5 mg, 2,5 mg of 1 mg neusspray bij de acute behandeling van migraine te evalueren. De studie omvatte een enkelblinde, placebo-uitdaging voor één aanval en omvatte 168 evalueerbare proefpersonen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar. Het primaire eindpunt werd niet bereikt en de klinische werkzaamheid van het effect in deze patiëntengroep werd niet vastgesteld.

Acute behandeling van clusterhoofdpijn

Twee gecontroleerde klinische studies met een vergelijkbaar design omvatten een gecombineerd totaal van 121 patiënten, waarin tot 3 aanvallen van clusterhoofdpijn werden behandeld. In een gecombineerde analyse van deze 2 studies, resulteerde 5 mg ZOMIG Nasal, 30 minuten na toediening, in een statistisch significante afname van hoofdpijn van zeer ernstig/ernstig/matig tot mild/geen bij 48,3% van de patiënten ten opzichte van 29,5% op placebo. 34,8% van de patiënten was vrij van pijn ten opzichte van 19,3% op placebo. De overeenkomstige resultaten voor de 10 mg dosis bedroegen 63,1% en 44,0% voor respectievelijk hoofdpijnrespons en het pijnvrij zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intranasale toediening lijkt een deel van de dosis rechtstreeks te worden geabsorbeerd in de nasopharynx. Het individuele farmacokinetische profiel van zolmitriptan na nasale toediening van de spray vertoont gewoonlijk twee pieken 0,5 tot 5 uur na toediening. De mediane T_{max} is ongeveer 2 uur. 15 minuten na toediening van de zolmitriptan neusspray aan gezonde vrijwilligers wordt gemiddeld 40% van de C_{max} bereikt. Voor de actieve metaboliet, N-desmethylzolmitriptan is de mediane T_{max} wat later (ongeveer 3 uur na 2,5 mg en 5 uur na 5 mg). Plasmaconcentraties van zolmitriptan en metaboliet N-desmethylzolmitriptan worden behouden gedurende 6 uur, met een gemiddelde concentratie na 6 uur

van ongeveer 40% van de C_{max} voor zolmitriptan en 60% van de C_{max} voor N-desmethylzolmitriptan. Vergelijking van de AUC na 2,5 mg intranasaal (22,4 ng.hr/ml) ten opzichte van de corresponderende waarde na 2,5 mg oraal (22,0 ng.hr/ml) toonde aan dat de relatieve biologische beschikbaarheid van intranasale zolmitriptan ten opzichte van orale zolmitriptan 102% is.

Zolmitriptan wordt snel en goed geabsorbeerd (minstens 64 %) na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moedermolecule is ongeveer 40 %.

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

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en zijn metabolieten zijn lager in de eerste 4 uren na orale 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 tijdens een migraineaanval.

De plasmaconcentraties en farmacokinetiek van zolmitriptan en de drie belangrijkste metabolieten zijn gelijkaardig voor de neusspray en de conventionele tabletten.

Distributie

Het distributievolume is 2,4 l/kg na intraveneuze toediening. De binding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet aan plasma-eiwitten is ongeveer 25 %.

Biotransformatie

Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indolazijnzuurderivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethylanalogen. De N-demethylmetaboliet is farmacologisch actief terwijl de anderen het niet zijn. Zolmitriptan wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 waarbij N-desmethylzolmitriptan gevormd wordt die ook een 5HT_{1B/1D} agonist is, en die in diersmodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. Deze actieve metaboliet wordt dan verder gemetaboliseerd via MAO-A.

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.

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 in de faeces uitgescheiden, voornamelijk als de onveranderde moedermolecule.

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 eliminatie van zolmitriptan en de actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan na orale en intranasale toediening lijkt gelijkaardig; de gemiddelde halfwaardetijd ($t^{1/2}$) van zolmitriptan is ongeveer 3 uur.

De halfwaardetijden van de 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 in vergelijking met gezonde vrijwilligers) bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie, 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_{max} 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_{max} 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.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische resultaten bij adolescenten en volwassenen waren vergelijkbaar. De blootstelling aan zolmitriptan is gelijk aan of lichtjes lager bij adolescenten dan bij volwassenen. De blootstelling aan de actieve metaboliet is bijgevolg ietwat hoger. De verschillen zijn waarschijnlijk klinisch niet significant.

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

Zoals andere 5HT_{1B/1D} receptor agonisten bindt zolmitriptan aan melanine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

anhydrisch citroenzuur
dinatriumfosfaat (dihydraat of dodecadihydraat)
gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

ZOMIG Nasal-2,5: 2 jaar.
ZOMIG Nasal-5: 30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen (Ph. Eur. Type I) flacons met chlorobutyl rubberen stoppen en een verstuivingsapparaat.

2,5 mg/dosis neusspray: neusspray die één dosis aflevert die 0,1 ml oplossing bevat. De verpakking bevat 1, 2 of 6 sprays voor eenmalig gebruik.

5 mg/dosis neusspray: neusspray die één dosis aflevert die 0,1 ml oplossing bevat. De verpakking bevat 1, 2, 6 of 18 sprays voor eenmalig gebruik.

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 Nasal-2,5: BE241184
ZOMIG Nasal-5: BE241193

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/12/2002.
Datum van laatste verlenging: 7/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2023