

**ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan 2,5 mg PCH, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg zolmitriptan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 91,46 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Zolmitriptan 2,5 mg filmomhulde tabletten: ronde, biconvexe, gele filmomhulde tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "Z2.5".

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 dosis zolmitriptan om een migraine-aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden zolmitriptan zo snel mogelijk na aanvang van de migrainehoofdpijn in te nemen, maar het is ook effectief wanneer het op een later tijdstip wordt ingenomen.

Wanneer na een initiële respons de migrainesymptomen binnen 24 uur terugkeren, kan een tweede dosis worden ingenomen. Indien een tweede dosis nodig is, dient deze niet binnen twee uur na de eerste dosis te worden ingenomen. Wanneer een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval.

Wanneer een patiënt niet voldoende verbetering bereikt met doses van 2,5 mg, kunnen daarop volgende aanvallen behandeld worden met doses van 5 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid wordt

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 2

aangeraden vanwege 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. Desondanks kan een dosis van 5 mg sommige patiënten ten goede komen.

De totale dagelijkse dosis dient niet boven de 10 mg uit te komen. Binnen een periode van 24 uur dienen niet meer dan twee doses zolmitriptan te worden ingenomen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor profylaxe van migraine.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Om deze reden wordt het gebruik van zolmitriptan bij ouderen niet aanbevolen.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde of matige vermindering van de leverfunctie is geen aanpassing van de dosis nodig. Voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie wordt echter een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aanbevolen.

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Interacties waarbij dosisaanpassing nodig is (zie rubriek 4.5)

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

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

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aanbevolen voor patiënten die specifieke remmers van CYP1A2 gebruiken, zoals fluvoxamine en chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit is niet vastgesteld omdat er geen gegevens beschikbaar zijn. Het gebruik van zolmitriptan tabletten bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar is dan ook niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel met water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

**ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 3

Deze klasse van geneesmiddelen (5HT_{1B/1D} receptor agonisten) is in verband gebracht met coronaire vaatspasmen, met als gevolg dat patiënten met ischemische hartaandoeningen uitgesloten werden van klinisch onderzoek. Zolmitriptan dient om deze reden niet toegediend te worden aan patiënten die een myocardinfarct hebben gehad, patiënten met een ischemische hartaandoening, coronair vaatspasme (Prinzmetal-angina), perifeer vaatlijden of aan patiënten die tekenen of symptomen vertonen die duiden op ischemische hartaandoeningen.

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

Zolmitriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA) of een voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA) in de anamnese.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan dient alleen gebruikt te worden daar waar een duidelijke diagnose van migraine is vastgesteld. Net als bij andere behandelingen voor acute migraine dienen voorzorgen genomen te worden om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten alvorens hoofdpijnen te behandelen bij patiënten die niet eerder als migrainepatiënten werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of ofthalmoplegische migraine. Beroertes en andere cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met 5HT_{1B/1D} agonisten. Het dient vermeld te worden dat patiënten met migraine een risico kunnen hebben voor bepaalde cerebrovasculaire gebeurtenissen.

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

In zeer zeldzame gevallen zijn, net als bij andere 5HT_{1B/1D} agonisten, coronaire vaatspasmen, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen (bijvoorbeeld roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Aan post-menopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar die deze risicofactoren hebben, dient speciale aandacht te worden besteed. Het is echter mogelijk dat bij deze evaluaties van de risicofactoren niet alle patiënten met een hartziekte herkend worden en in zeer zeldzame gevallen kwamen ernstige hartproblemen voor bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Net als bij andere 5HT_{1B/1D} agonisten zijn na toediening van zolmitriptan een zwaar, drukkend of beklemmend gevoel rond de hartstreek (zie rubriek 4.8) gemeld. Indien pijn op de borst optreedt of symptomen optreden die passen bij ischemische hartziekte, dient geen volgende dosis zolmitriptan

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 4

genomen te worden totdat een passende medische evaluatie is uitgevoerd.

Net als bij andere 5HT_{1B/1D} agonisten zijn bij patiënten met en zonder hypertensie in de anamnese voorbijgaande stijgingen in de systemische bloeddruk gemeld. Zeer zelden zijn deze verhogingen in de bloeddruk in verband gebracht met klinisch significante gebeurtenissen. De aanbevolen dosering zolmitriptan dient niet te worden overschreden.

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

Serotoninesyndroom werd gerapporteerd bij het gecombineerd gebruik van triptanen en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs) of serotonine/norepinefrine-heropnameremmers (SNRIs). Serotoninesyndroom is een potentieel levensbedreigende aandoening en kan symptomen omvatten als: veranderde geestestoestand (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, onstabiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperflexie, ongecoördineerdheid) en/of maagdarmsymptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree). Zorgvuldige observatie van de patiënt wordt aanbevolen bij gelijktijdige behandeling met zolmitriptan en een SSRI of SNRI, met name tijdens het begin van de behandeling en bij verhogen van de dosering (zie rubriek 4.5).

Elke willekeurige pijnstillers voor hoofdpijn kan bij langdurig gebruik de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of tengevolge van) het regelmatige gebruik van medicatie voor hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie voor hoofdpijn.

Van zolmitriptan, wanneer het wordt ingenomen tijdens de aura, is niet aangetoond dat het de migrainehoofdpijn voorkomt en daarom dient zolmitriptan ingenomen te worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

Hulpstof(fen)

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

**ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 5

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

Gegevens van gezonde personen suggereren dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties tussen zolmitriptan en ergotamine optreden. Een verhoogd risico op coronair vaatspasme is echter theoretisch mogelijk en daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd. Het wordt aanbevolen na gebruik van ergotamine-bevattende preparaten tenminste 24 uur te wachten met het innemen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt aanbevolen na het gebruik van zolmitriptan tenminste 6 uur te wachten met het innemen van ergotamine-bevattende preparaten (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. Om deze reden wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen bij patiënten die een MAO-A remmer gebruiken. Zolmitriptan en moclobemide mogen niet samen gebruikt worden wanneer de doseringen van moclobemide meer dan 150 mg tweemaal per dag bedragen.

De halfwaardetijd en de AUC van zolmitriptan namen respectievelijk 44% en 48% toe na toediening van cimetidine, een algemene P450 remmer. Bovendien waren de halfwaardetijd en 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 gebruiken. Op basis van het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP1A2 remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt eenzelfde dosisreductie aanbevolen bij stoffen van dit type, zoals fluvoxamine en chinolon-antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacin).

Selegiline (een MAO-B remmer) en fluoxetine (een selectieve serotonine-heropnameremmer, SSRI) hadden geen enkele farmacokinetische interactie met zolmitriptan tot gevolg. Er zijn echter gevallen beschreven van patiënten met symptomen die passen bij het serotoninesyndroom (waaronder verandering in de geestestoestand, autonomie instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) of serotonine-norepinefrine-heropnameremmer en triptanen.

Net als andere 5HT_{1B/1D} agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5HT_{1B/1D} agonisten binnen 24 uur na behandeling met zolmitriptan dient te worden vermeden. Eveneens dient toediening van zolmitriptan binnen 24 uur na het gebruik van andere 5HT_{1B/1D} agonisten te worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van zolmitriptan bij het gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen van

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 6

embryotoxiciteitsstudies suggereren echter verminderde levensvatbaarheid van embryo's. Toediening van zolmitriptan dient alleen te worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan in de moedermelk van lacterende dieren wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in de moedermelk bij de mens. Voorzichtigheid dient om deze reden te worden betracht wanneer zolmitriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van zuigelingen dient geminimaliseerd te worden door borstvoeding te vermijden gedurende 24 uur na behandeling.

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

Bij een kleine groep gezonde vrijwilligers was er geen significante vermindering van prestaties tijdens psychomotorische testen bij doseringen van maximaal 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die geschoolde taken (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of het bedienen van machines) uitvoeren, aangezien slaperigheid en andere verschijnselen kunnen optreden tijdens een migraine-aanval.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, treden meestal binnen vier uur na toediening op en nemen niet in frequentie toe bij 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 ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toediening van zolmitriptan:

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoelighedsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: abnormaliteiten of verstoringen van gevoel; duizeligheid; hoofdpijn; hyperesthesie; paresthesie; slaperigheid; warm gevoel

Hartaandoeningen

Vaak: palpitaties

Soms: tachycardie

Gerenvoieerde versie

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 7

Zeer zelden: myocard infarct; angina pectoris; coronair vaatspasme

Bloedvataandoeningen

Soms: geringe toename in bloeddruk; een voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierzwakte; spierpijn (myalgie)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: polyurie; frequent urineren

Zeer zelden: aandrang om te urineren

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: gevoel van zwakte; zwaar gevoel in de ledematen; spanningsgevoel in keel, nek, ledematen en borst

Bepaalde klachten kunnen deel uitmaken van de migraine-aanval 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die een enkele orale dosering van 50 mg kregen toegediend ondervonden gewoonlijk sedatie.

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

Er is geen specifiek antidotum tegen zolmitriptan. In gevallen van zware vergiftiging worden intensive care procedures aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en gaswisseling in de longen gewaarborgd worden en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

**ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 8

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

Het is aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5-HT_{1B/1D} receptoren die 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 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. Daarnaast wijzen experimentele studies in dieren erop dat zolmitriptan de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus remt, wat gepaard gaat met een remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonine-gen gerelateerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en Substance P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies was het begin van de werkzaamheid vanaf één uur duidelijk, met toenemend effect op hoofdpijn en andere tekenen van migraine zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie tussen 2 en 4 uur.

Zolmitriptan is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura als bij migraine die in verband wordt gebracht met de menstruatie.

In een gecontroleerde klinische studie met 696 adolescenten met migraine is geen superioriteit aangetoond van zolmitriptan tabletten van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ten opzichte van placebo. De werkzaamheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Als een enkele dosis gegeven aan gezonde vrijwilligers, laten zolmitriptan en de actieve metaboliet, de

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 9

N-demethyl metaboliet, een dosis-proportionele toename zien van de AUC en de C_{max} over een doseringsbereik 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 vervolgens gedurende 4 tot 5 uur na inname ongeveer op dit niveau blijven. De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie na meervoudige toedieningen.

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en de metabolieten zijn in de eerste vier uur na orale inname tijdens een migraine-aanval lager dan na inname tijdens een migraine-vrije periode. Dit duidt op een vertraagde absorptie overeenkomend met de vertraagde maaglediging die gezien wordt tijdens een migraine-aanval.

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door uitscheiding van de metabolieten via de urine. Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indoolazijnzuur-derivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethyl-derivaat. De N-demethyl-metaboliet is werkzaam, terwijl de andere dit niet zijn. Plasmaconcentraties van de N-demethyl-metaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, zodat kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt aan de therapeutische werkzaamheid van zolmitriptan. Meer dan 60% van een enkele orale dosering wordt uitgescheiden via de urine (voornamelijk als de indoolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30% wordt onveranderd via de faeces uitgescheiden.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renaal wordt geklaard. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid hetgeen duidt op een renale tubulaire secretie. Het verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwit-binding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet is laag (ongeveer 25%). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metabolieten zijn vergelijkbaar, wat erop duidt dat hun eliminatiesnelheid bepaald wordt door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is bij patiënten met een matig tot ernstig verstoorde nierfunctie gereduceerd (7- tot 8-voud) in vergelijking met gezonde vrijwilligers, hoewel de AUC van de moederverbinding en de actieve metaboliet slechts een geringe hoeveelheid hoger waren (16 en 35% respectievelijk), met een verhoging van de halfwaardetijd met 1 uur naar 3 tot 3,5 uur. De hoogte van deze parameters is binnen het bereik van de parameters gevonden bij gezonde vrijwilligers.

Het metabolisme van zolmitriptan is bij een gestoorde leverfunctie evenredig verminderd met de mate van de functiestoornis. De AUC en de C_{max} van zolmitriptan waren respectievelijk met 226% en 50% verhoogd en de halfwaardetijd was verlengd tot 12 uur bij personen met een ernstige leverziekte in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De blootstelling aan de metabolieten, waaronder de actieve metaboliet, was verminderd.

De farmacokinetiek van zolmitriptan bij gezonde ouderen was vergelijkbaar met die bij gezonde jonge vrijwilligers.

ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 10

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische onderzoeken werden in toxiciteitsstudies na enkele en herhaalde toediening alleen effecten gezien bij blootstellingen die beduidend hoger waren dan de maximale humane blootstelling.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Magnesiumstearaat

Omhulling

Opadry II geel 85F92536, dit bevat:
Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gerenvooiderde versie

**ZOLMITRIPTAN 2,5 MG PCH
Filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 2 september 2020
Bladzijde : 11

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 101503

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 2009
Datum van laatste hernieuwing: 19 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubriek 4.4: 20 november 2020

0920.5v.EV