


Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 1 van 7

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg bevat 4 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 7,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolmitriptan Aurobindo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder voor acute behandeling van migraine hoofdpijn met of zonder aura.


4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering _____

Voor doseringen die niet haalbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte zijn andere sterkten van dit geneesmiddel verkrijgbaar.

De aanbevolen dosis zolmitriptan voor het behandelen van een migraineaanval is 2,5 mg. Aanbevolen wordt om zolmitriptan zo snel mogelijk na het begin van de migrainehoofdpijn te gebruiken, maar het is ook werkzaam als het in een later stadium wordt gebruikt.

Als de symptomen van migraine na een aanvankelijke respons binnen 24 uur terugkeren kan een tweede dosis worden ingenomen. Als een tweede dosis nodig is mag deze niet binnen 2 uur na de

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 2 van 7

eerste dosis worden ingenomen. Als een patiënt niet op de eerste dosis reageert is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis van nut zal zijn bij dezelfde aanval.

Als een patiënt onvoldoende verlichting krijgt bij een dosis van 2,5 mg kan bij volgende aanvallen een dosis van 5 mg zolmitriptan worden overwogen.

De totale dosis mag niet hoger zijn dan 10 mg per dag. In een periode van 24 uur mogen niet meer dan 2 doses zolmitriptan worden ingenomen.

Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

Pediatrische populatie

Kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot < 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Zolmitriptan Aurobindo Disper wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Jongeren (12-17 jaar)

De werkzaamheid van zolmitriptan 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. Om deze reden wordt het gebruik van Zolmitriptan Aurobindo bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Speciale patiëntenpopulatie

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij mensen ouder dan 65 jaar is niet beoordeeld. Het gebruik van Zolmitriptan Aurobindo Disper bij ouderen wordt daarom niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie


Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd in patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt een maximale dosis van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosis aanpassing vereist voor patiënten met milde leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 15 ml/min is geen dosisaanpassing vereist. (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 in 24 uur aanbevolen. Voor patiënten die cimetidine gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen.

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 3 van 7

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die bepaalde remmers van CYP 1A2 gebruiken, zoals fluvoxamine en de quinolonen (bijv. ciprofloxacine).

Wijze van toediening

De tablet hoeft niet met water te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en wordt met speeksel doorgeslikt. Dit preparaat kan worden gebruikt wanneer er geen vloeistof beschikbaar is, of om misselijkheid en braken te voorkomen die met het inslikken van tabletten met een vloeistof gepaard kunnen gaan. De absorptie van zolmitriptan uit de orodispergeerbare tablet kan echter vertraagd zijn, waardoor hij minder snel gaat werken.

De blisterverpakking moet worden opengemaakt (de tabletten mogen niet door de folie worden gedrukt). De tablet dient op de tong te worden gelegd, waar hij oplost en met het speeksel wordt ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

Matige of ernstige hypertensie, en lichte ongecontroleerde hypertensie.

Deze categorie stoffen (5HT_{1B/1D}-receptoragonisten) is in verband gebracht met coronaire vasospasmen, waardoor patiënten met ischemische hartziekte werden uitgesloten van deelname aan klinisch onderzoek. Zolmitriptan Aurobindo Disper dient daarom niet te worden gebruikt bij patiënten die een myocardinfarct hebben gehad of een ischemische hartziekte hebben, coronaire vasospasmen (Prinzmetal-angina), een perifere vasculaire aandoening, of bij patiënten met symptomen die wijzen op ischemische hartziekte.


Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (o.a. methysergide), sumatriptan, naratriptan en andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten met zolmitriptan is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5, Interacties).

Zolmitriptan Aurobindo Disper mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of een voorbijgaande ischemische episode (TIA).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan Aurobindo Disper mag uitsluitend worden gebruikt als de diagnose migraine duidelijk is vastgesteld. Zoals bij alle behandelingen van acute migraine dient voorafgaand aan de behandeling van hoofdpijn bij patiënten bij wie migraine niet eerder is gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten die atypische symptomen hebben, aandacht te worden besteed aan het uitsluiten van andere mogelijk ernstige neurologische aandoeningen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 4 van 7

die werden behandeld met 5HT_{1B/1D}-agonisten zijn beroerte en andere cerebrovasculaire events gemeld. Er dient rekening mee te worden gehouden dat migrainepatiënten kans kunnen hebben op bepaalde cerebrovasculaire events.

Zolmitriptan Aurobindo Disper mag niet worden gebruikt bij patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-White-syndroom of aritmieën die verband houden met geleidingsstoornissen door andere cardiale accessoire verbindingen.

Zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-agonisten zijn er in zeer zeldzame gevallen coronaire vasospasme, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan Aurobindo Disper mag niet worden gebruikt door patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte (bijv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijke aanleg) zonder voorafgaand cardiovasculair onderzoek (zie rubriek 4.3). Er dient speciale aandacht te worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Door dit onderzoek wordt echter mogelijk niet iedere patiënt met een hartaandoening onderkend, en in zeer zeldzame gevallen zijn er ernstige cardiale bijwerkingen opgetreden bij patiënten zonder een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten zijn zwaarte, drukkend gevoel of een strak gevoel over het precordium (zie rubriek 4.8) gemeld na toediening van zolmitriptan. Als er pijn op de borst of symptomen die consistent zijn met ischemische hartziekte optreden, dienen er geen verdere doses zolmitriptan te worden gebruikt tot het geëigende medisch onderzoek heeft plaatsgevonden.


Zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-agonisten zijn er voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk gemeld bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden gingen deze bloeddrukstijgingen gepaard met significante klinische voorvallen. De aanbevolen dosis zolmitriptan mag niet overschreden worden.

Het serotoninesyndroom is gemeld bij gecombineerd gebruik van triptanen en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonineheropnameremmers (SNRI's). Serotoninesyndroom is een mogelijk levensbedreigende aandoening en de diagnose is waarschijnlijk wanneer (in aanwezigheid van een serotonerg middel) een van de volgende 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.

Zorgvuldige observatie van de patiënt wordt aangeraden bij gelijktijdige behandeling met Zolmitriptan Aurobindo Disper en een SSRI of SNRI is noodzakelijk, vooral tijdens het begin van de behandeling en bij verhogingen 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.

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 5 van 7

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller tegen hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, dient er medisch advies te worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Er dient rekening te worden gehouden met de diagnose hoofdpijn door overmatige medicatie bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) het regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

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

Dit middel bevat minder dan 1mmol 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 is onderzoek gedaan naar interacties met cafeïne, ergotamine, dihydro-ergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifeen, fluoxetine, rifampicine en propranolol, en er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metaboliet.

Gegevens over gezonde proefpersonen geven aan dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties zijn tussen zolmitriptan en ergotamine. De toegenomen kans op coronair vasospasme is echter een theoretische mogelijkheid, en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. Aangeraden wordt om na het gebruik van ergotaminebevattende preparaten ten minste 24 uur te wachten met het toedienen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt geadviseerd om na gebruik van zolmitriptan ten minste zes uur te wachten met het toedienen van ergotaminebevattende preparaten (zie rubriek 4.3).

Na toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A-remmer, was er een kleine toename (26%) van de AUC van zolmitriptan en een drievoudige toename van de AUC van de actieve metaboliet. Een maximale dosering van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt daarom aanbevolen bij patiënten die een MAO-A-remmer gebruiken. De geneesmiddelen dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt als er doses moclobemide hoger dan 150 mg tweemaal daags worden toegediend.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450-remmer, was de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% toegenomen en de AUC met 48%. Bovendien waren de halfwaardetijd en de AUC van de actieve N-desmethylmetaboliet N-desmethylzolmitriptan verdubbeld. Voor patiënten die cimetidine gebruiken, wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen. Op basis van het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP 1A2-remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt bij dit type verbindingen, zoals fluvoxamine en de quinolonen (bijv. ciprofloxacine), dezelfde dosisvermindering aanbevolen.

Toediening van selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) had geen enkele farmacokinetische interactie met zolmitriptan tot gevolg. Er zijn echter gevallen gemeld van patiënten met symptomen die overeenkomen met het serotoninesyndroom (o.a. veranderde

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 6 van 7

mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

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

Net als andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten 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.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. De uitkomsten van experimenteel onderzoek bij dieren wijzen niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen uit onderzoek naar de embryotoxiciteit wezen echter op een verminderde embryonale levensvatbaarheid. Toediening van zolmitriptan mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding


Onderzoek heeft aangetoond dat zolmitriptan overgaat in de moedermelk van zogende dieren. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in de moedermelk bij de mens. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van zolmitriptan aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van de zuigeling moet zo laag mogelijk worden gehouden door gedurende 24 uur na de behandeling geen borstvoeding te geven.

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

Zolmitriptan Aurobindo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij een dosering tot 20 mg zolmitriptan was er in een kleine groep gezonde proefpersonen geen significante afname van de prestatie bij tests van de psychomotoriek. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ingewikkelde taken moeten verrichten (zoals het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van machines) omdat tijdens een migraineaanval slaperigheid en andere symptomen kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen


De mogelijke bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, treden meestal op binnen vier uur na gebruik, komen niet vaker voor na herhaald doseren en verdwijnen spontaan zonder bijkomende behandeling.

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 7 van 7

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van de bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen:	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, o.a. urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties.
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak	Afwijkingen of verstoringen van de gewaarwording; duizeligheid; hoofdpijn; hyperesthesie; paresthesie; slaperigheid; warm gevoel.
Hartaandoeningen:	Vaak	Palpitaties.
	Soms	Tachycardie;
	Zeer zelden	Myocardinfarct; angina pectoris, coronair vasospasme
Vasculaire aandoeningen:	Soms	Lichte verhoging van de bloeddruk; tijdelijke verhoging van de systemische bloeddruk
Maagdarmsstelselaandoeningen:	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, braken; droge mond, dysfagie.
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bv. intestinale ischemie, intestinaal infarct, miltinfarct) die zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Vaak	Spierzwakte; myalgie

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 8 van 7

.		
Nier- en urinewegaandoeningen:	Soms	Polyurie; toegenomen mictiefrequentie
	Zeer zelden	Urgente mictiedrang.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak	Asthenie; zwaar gevoel, strak gevoel, pijn of druk in keel, nek, ledematen of borstkas.

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 [Nederlands bijwerkingen centrum Lareb, website: www.lareb.nl*](http://www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die een enkelvoudige orale dosis van 50 mg kregen hadden vaak last van sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en de controle van patiënten na een overdosis Zolmitriptan Aurobindo Disper orodispergeerbare tabletten dient daarom ten minste gedurende 15 uur te worden voortgezet of zolang als de symptomen aanhouden.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In gevallen van ernstige intoxicatie worden maatregelen voor intensieve zorg aanbevolen, o.a. het vrijmaken en -houden van de luchtwegen, het zorgen voor adequate zuurstofvoorziening en ventilatie, en controle en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem.

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


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine(5HT₁)agonisten. ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

Zolmitriptan is een selectieve agonist gebleken van 5HT_{1B/1D}-receptoren die de vasculaire contractie regelen. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant 5HT_{1B}- en 5HT_{1D}-receptoren, en een beperkte affiniteit voor 5HT_{1A}-receptoren. Zolmitriptan heeft geen

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 9 van 7

significante affiniteit of farmacologische activiteit voor andere 5HT-receptorsubtypen (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) of adrenerge, histamine-, muscarine- of dopaminereceptoren.

Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de circulatie van de arteria carotis. Bovendien geeft experimenteel onderzoek met dieren aan dat zolmitriptan remmend werkt op de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus met remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonine gengerelateerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en Substance P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek met conventionele tabletten zolmitriptan is er vanaf een uur na toediening een aanwijsbaar begin van de werkzaamheid, met een toenemende werkzaamheid tussen 2 en 4 uur bij hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

Zolmitriptan, oraal toegediend als conventionele tabletten, is bij migraine met of zonder aura even werkzaam als bij menstruele migraine. Zolmitriptan, oraal toegediend als conventionele tabletten, bleek migraine niet te voorkomen als het tijdens de aura wordt gebruikt, en daarom dient Zolmitriptan Aurobindo Disper tijdens de hoofdpijnfase van migraine te worden gebruikt.

Pediatrische populatie

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 696 jongeren met migraine kon de superioriteit van zolmitriptan tabletten in een dosis van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg t.o.v. placebo niet worden aangetoond. Werkzaamheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen


Absorptie

Na orale toediening van conventionele tabletten zolmitriptan wordt zolmitriptan snel en goed geabsorbeerd (ten minste 64%) na orale toediening bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moederstof is ongeveer 40%.

Bij gezonde proefpersonen vertonen zolmitriptan en zijn actieve metaboliet, de N-desmethylmetaboliet, toegediend als eenmalige dosis, een met de dosis evenredige AUC en C_{max} binnen het doseringsbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan verloopt snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt 75% van de C_{max} binnen 1 uur bereikt, en hierna wordt de plasmaconcentratie van zolmitriptan ongeveer op dit niveau gehandhaafd tot 4-5 uur na toediening.

De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Na meervoudige toediening van zolmitriptan was er geen aanwijzing voor accumulatie.

Tijdens een migraineaanval is de plasmaconcentratie van zolmitriptan en zijn metabolieten in de eerste 4 uur na toediening lager dan tijdens een migrainevrije periode, wat wijst op een vertraagde absorptie die verband houdt met de verminderde maaglediging die tijdens een migraineaanval wordt waargenomen.

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 10 van 7

De zolmitriptan orodispergeerbare tablet bleek bio-equivalent te zijn met de conventionele tablet voor wat betreft de AUC en C_{max} van zolmitriptan en zijn actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan. Volgens klinisch-farmacologische gegevens kan de t_{max} van zolmitriptan bij de orodispergeerbare tablet later worden bereikt (variërend van 0,6 tot 5 uur, gemiddeld 3 uur) dan bij de conventionele tablet (variërend van 0,5 tot 3 uur, gemiddeld 1,5 uur). De t_{max} van de actieve metaboliet was bij beide tabletvormen dezelfde (gemiddeld 3 uur).

Distributie

Het verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwit-verbinding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet 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 indolazijnzuur (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-desmethylanaloog. De N-desmethylmetaboliet is actief, de andere zijn dat niet. De N-demethyl metaboliet is ook een 5-HT_{1B/1D} agonist, die in diersystemen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-desmethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, en daarom wordt verwacht dat deze metaboliet bijdraagt aan de therapeutische werking van zolmitriptan.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door uitscheiding van de metabolieten via de urine. Meer dan 60% van een enkelvoudige orale dosis wordt in de urine uitgescheiden (voornamelijk als de metaboliet indolazijnzuur) en ongeveer 30% in de feces, voornamelijk als onveranderde moederstof.

Na intraveneuze toediening is de totale gemiddelde plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renaal is. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat wijst op een renale tubulaire secretie. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metabolieten komen daarmee overeen, wat aangeeft dat hun eliminatie wordt bepaald door de snelheid waarmee ze worden gevormd.


Speciale patiënten populaties

Gestoord nierfunctie

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is verminderd (7-8-voudig) bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie t.o.v. gezonde proefpersonen, hoewel de AUC van de moederstof en de actieve metaboliet maar weinig hoger was (resp. 16 en 35%) bij een toename van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3-3,5 uur. Deze parameters liggen binnen het bereik dat bij gezonde vrijwilligers wordt waargenomen.

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

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 11 van 7

matige leverziekte en met respectievelijk 226% en 47% in patiënten met een ernstige leverziekte vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metaboliëten, inclusief de actieve metaboliëet, was verminderd. Voor de actieve metaboliëet N-desmethylzolmitriptan, 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij eenmalige en herhaaldelijke doseringsonderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt hoger te liggen dan het maximaal niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, indicatief voor weinig relevantie voor klinische doeleinden.

De uitkomsten van genetisch toxiciteitsonderzoek *in vitro* en *in vivo* tonen aan dat er bij klinische toepassing geen genotoxische effecten van zolmitriptan te verwachten zijn.

Bij carcinogeniciteitsonderzoek bij de muis en rat werden geen tumoren aangetroffen die relevant zijn voor het klinische gebruik.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

Calciumsilicaat

Microkristallijne cellulose

Aspartaam (E951)

Natriumzetmeelglycolaat Type A

Crospovidon Type B

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat

Sinaasappel-roomaroma (bevat bijv. maltodextrine (maïs), acacia (E414), ascorbinezuur (E300), butylhydroxyanisol (E320))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.


6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking met verwijderbare folie.

Verpakkingsgrootten:

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 en 5 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 101894 en 101896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Product Kenmerken	Rev.nr. 2102Pag. 12 van 7

2, 3, 6 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Zolmitriptan Aurobindo Disper 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten is ingeschreven onder RVG 101894

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

Datum van hernieuwing van de vergunning: 3 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 5.2 en 5.3; 17 juni 2021