

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Sandoz smelttablet 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten  
Zolmitriptan Sandoz smelttablet 5 mg, orodispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### *2,5 mg*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg zolmitriptan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat maximaal 25 mng sulfieten en 2,5 mg aspartaam.

### *5 mg*

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg zolmitriptan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat maximaal 50 mng sulfieten en 5 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

### *2,5mg*

Witte, ronde, platte orodispergeerbare tablet op één zijde gemarkeerd met 'ZMT 2.5'.

### *5 mg*

Witte, ronde, platte orodispergeerbare tablet op één zijde gemarkeerd met 'ZMT 5'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Zolmitriptan 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

De aanbevolen dosis van Zolmitriptan Sandoz smelttablet, orodispergeerbare tabletten om een migraine-aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden Zolmitriptan Sandoz smelttablet zo snel mogelijk

na aanvang van de migraine-hoofdpijn 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 latere aanvallen behandeld worden met doses van 5 mg Zolmitriptan Sandoz smelttablet.

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 Sandoz smelttablet te worden ingenomen.

Zolmitriptan Sandoz smelttablet is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

#### *Pediatrische patiënten*

- Kinderen (jonger dan 12 jaar):  
De veiligheid en de werkzaamheid van zolmitriptan bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot < 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om deze reden wordt het gebruik van Zolmitriptan Sandoz smelttablet bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.
- Jongvolwassenen (12 – 17 jaar):  
De werkzaamheid van zolmitriptan bij jongvolwassenen tussen de 12 en 17 jaar is niet aangetoond. 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 Sandoz smelttablet bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

#### *Patiënten ouder dan 65 jaar*

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

#### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

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

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

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

### Wijze van toediening

De orodispergeerbare tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en wordt met speeksel doorgeslikt. Deze formulering kan worden gebruikt wanneer geen vloeistof beschikbaar is of om misselijkheid en braken, die gepaard kunnen gaan met het innemen van tabletten met vloeistof, te voorkomen. Er kan echter een vertraging in de absorptie van zolmitriptan uit Zolmitriptan Sandoz smelttablet optreden, hetgeen mogelijk de aanvang van de 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 hypertensie die niet onder controle is.

Deze klasse van geneesmiddelen (5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonisten) is in verband gebracht met coronaire vaatspasmen, met als gevolg dat patiënten met ischaemische 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 ischaemische hartaandoening, coronaire vaatspasme (Prinzmetal angina), perifere vaatlijden, of aan patiënten die tekenen of symptomen vertonen die duiden op ischaemische hartaandoeningen.

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotamine derivaten (waaronder methysergide), sumatriptan, naratriptan en andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptor agonisten met zolmitriptan is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Zolmitriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met een cerebrovasculair accident (CVA) of een voorbijgaande cerebrale ischaemie (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 wanneer een duidelijke diagnose van migraine is vastgesteld. Net als met andere acute migrainebehandelingen 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 waren gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten die behandeld waren met 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten, zijn beroertes en andere cerebrovasculaire accidenten gemeld. NB, patiënten met migraine kunnen een risico 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<sub>1B/1D</sub>-agonisten, coronaire vaatspasmen, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen (bijv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijke factoren) zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Aan

postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar die deze risicofactoren hebben, dient speciale aandacht te worden besteed. Het is echter mogelijk dat niet alle patiënten met een hartziekte met deze evaluaties geïdentificeerd worden en in zeer zeldzame gevallen kwamen ernstige hartproblemen voor bij patiënten zonder een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten is na toediening van zolmitriptan een zwaar, drukkend of beklemmend gevoel rond de hartstreek gemeld (zie rubriek 4.8). Indien pijn op de borst optreedt of als tekenen die consistent zijn met ischemische hartziekte optreden, dient geen volgende dosis zolmitriptan genomen te worden totdat een passende medische evaluatie is uitgevoerd.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten zijn bij patiënten met en zonder hypertensie in de anamnese voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk gemeld. Zeer zelden zijn deze verhogingen in de bloeddruk in verband gebracht met significante klinische gebeurtenissen. De aanbevolen dosering zolmitriptan dient niet te worden overschreden.

Het serotoninesyndroom is gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van triptanen en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (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 zolmitriptan 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.

Iedere 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 ten gevolge van) het regelmatige gebruik van medicatie voor hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Zolmitriptan Sandoz smeltablet bevat natrium, sulfieten en aspartaam

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Sulfieten kunnen in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen veroorzaken.

2,5 mg

Dit geneesmiddel bevat 2,5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

#### 5 mg

Dit geneesmiddel bevat 5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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 coronaire vaatspasme is echter theoretisch mogelijk, en daarom is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd. Het wordt aanbevolen na gebruik van ergotamine-bevattende preparaten ten minste 24 uur te wachten met het innemen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt aanbevolen na het gebruik van zolmitriptan ten minste 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%) van de AUC (area under the curve) van zolmitriptan en een 3-voudige stijging van 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. De geneesmiddelen mogen niet samen gebruikt worden wanneer de dosering van moclobemide meer dan 150 mg tweemaal per dag bedraagt.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450-remmer, waren de halfwaardetijd en de AUC van zolmitriptan met respectievelijk 44% en 48% toegenomen. Bovendien waren de halfwaardetijd en AUC van de actieve, N-demethyl, metaboliet (N-desmethylzolmitriptan) 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 de chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

Selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) hadden geen enkele farmacokinetische interactie met zolmitriptan tot gevolg. Er zijn echter gevallen beschreven van patiënten met symptomen van het serotoninesyndroom (waaronder verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Net als andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-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<sub>1B/1D</sub>-agonisten te worden vermeden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen van embryotoxiciteitsstudies suggereren echter een 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 daarom 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

Zolmitriptan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op 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, 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 ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening van zolmitriptan:

Orgaansysteemklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
---------------------	------	------	--------	-------------

<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Abnormaliteiten of verstoringen van het gevoel; Duiweligheid; Hoofdpijn; Hyperesthesie; Paresthesie; Slaperigheid; Warmtegevoel			
<b>Hartaandoeningen</b>	Palpitaties	Tachycardie		Myocardinfarct; Angina pectoris; Coronaire vaatspasme
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Lichte stijging van de bloeddruk; Voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk		
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Buikpijn; Misselijkheid; Braken; Droge mond; Dysfagie			Ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen presenteren als bloederige diarree of buikpijn
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spierzwakte; Spierpijn			
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Polyurie; Frequent urineren		Aandrang om te urineren
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</b>		Asthentie; Zwaarte, spanning, pijn of druk in keel, nek, ledematen of 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

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

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

Er is geen specifiek antidotum tegen zolmitriptan. In gevallen van zware vergiftiging worden intensive care procedures aangeraden, waaronder 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.

Het is niet bekend welk effect hemodialyse of peritoneaaldialyse heeft op de serumconcentraties van zolmitriptan.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pijnstillers, Selectieve serotonine (5HT1)-agonisten  
ATC-code: N02CC03

#### Werkingsmechanisme

Het is aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5HT1B/1D-receptoren, die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor de humane recombinant 5-HT1B- en 5-HT1D-receptoren en een bescheiden affiniteit voor 5-HT1A-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.

#### Farmacodynamische effecten

In dierdieren 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 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 met conventionele zolmitriptan tabletten was het begin van de werkzaamheid vanaf één uur duidelijk, met toenemend effect op hoofdpijn en andere symptomen 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. Van zolmitriptan is niet aangetoond dat het de migraine hoofdpijn voorkomt wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura, en daarom dient zolmitriptan ingenomen te worden tijdens de hoofdpijn fase van de migraine.

#### Pediatrie patiënten

In een gecontroleerde klinische studie met 696 adolescenten met migraine is geen superioriteit aangetoond voor zolmitriptandoses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ten opzichte van placebo. Werkzaamheid werd niet aangetoond.



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

Wanneer zolmitriptan als een enkele dosis wordt gegeven aan gezonde vrijwilligers, laten zolmitriptan en de actieve metaboliet, de N-desmethyl-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 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 van zolmitriptan.

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

Van Zolmitriptan Sandoz smeltablet is bio-equivalentie aangetoond ten opzichte van de conventionele tabletten in termen van de AUC en  $C_{max}$  van zolmitriptan en de actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan. Klinisch farmacologische gegevens tonen aan dat de  $t_{max}$  van zolmitriptan voor de orodispergeerbare tablet later kan zijn (0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) dan voor de conventionele tablet (0,5 tot 3 uur, mediaan 1,5 uur). De  $t_{max}$  van de actieve metaboliet was vergelijkbaar voor beide formuleringen (mediaan 3 uur).

### Distributie

Het verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwit-binding van zolmitriptan en de N-desmethylmetaboliet 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 indoolazijnzuur-derivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-desmethyl-derivaat. De N-desmethyl-metaboliet is werkzaam terwijl de andere dit niet zijn. Er is een actieve metaboliet (de N-desmethyl metaboliet) die ook een 5HT<sub>1B/1D</sub> agonist is, en die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. Plasmaconcentraties van de N-desmethyl-metaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, zodat kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt aan de therapeutische werkzaamheid 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 enkele orale dosering wordt uitgescheiden via de urine (voornamelijk als de indoolazijnzuur-metaboliet) en ongeveer 30% wordt onveranderd via de feces uitgescheiden.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale klaring van zolmitriptan ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renaal wordt geklaard. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat duidt op een renale tubulaire secretie. 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.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *Nierfunctiestoornis*

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is bij patiënten met een matig tot ernstig verstoorde nierfunctie lager (7 tot 8 maal) in vergelijking met gezonde vrijwilligers, hoewel de AUC van de moederverbinding en de actieve metaboliet slechts weinig hoger waren (16 en 35% respectievelijk) met een verlenging van de halfwaardetijd met 1 uur naar 3 tot 3,5 uur. Deze parameters liggen binnen het bereik dat bij gezonde vrijwilligers gezien wordt.

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Ouderen*

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

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

In toxiciteitsstudies met enkelvoudige en meervoudige doses werden alleen preklinische effecten gezien bij doseringen die beduidend hoger waren dan de maximale humane dosering.

Uit de bevindingen van *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitsstudies blijkt dat er geen genotoxische effecten voor zolmitriptan verwacht hoeven te worden onder de omstandigheden van klinisch gebruik.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Siliciumdioxide en microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Natriumbicarbonaat  
Watervrij citroenzuur  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Mannitol (E 421)  
Sinaasappelsmaakstof (bevat natrium, sulfieten en propyleenglycol)  
Aspartaam (E 951)  
Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

De orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in Alu/Alu-blisterverpakkingen en in een kartonnen doos geplaatst.

Verpakkinggrootten: 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18, 24 orodispergeerbare tabletten.

Verpakkinggrootten: 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24 orodispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkinggrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 106554  
RVG 106556

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2011  
Datum van laatste hernieuwing: 23 december 2015

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 8 februari 2024