

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Jubilant 2.5 mg orodispergeerbare tabletten
Zolmitriptan Jubilant 5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg bevat 0,250 mg aspartaam.
Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 0,500 mg asparataam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan Jubilant 2.5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte tot nagenoeg witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 5,5 mm, aan één kant gegraveerd met '2.5' en effen aan de andere kant, met een karakteristieke smaak.

Zolmitriptan Jubilant 5 mg orodispergeerbare tabletten zijn witte tot nagenoeg witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 7,0 mm, aan één kant gegraveerd met '5' en effen aan de andere kant, met een karakteristieke smaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van migraine met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

De tablet moet niet samen met vloeistof ingenomen worden; de orodispergeerbare tablet lost op op de tong en wordt doorgeslikt met het speeksel. Dit preparaat kan gebruikt worden wanneer geen vloeistof voorradig is of om nausea en braken, die kunnen samengaan met het innemen van tabletten met vloeistof, te vermijden. Er kan echter een vertraging in de absorptie van zolmitriptan uit de orodispergeerbare tablet optreden, wat de aanvang van werking kan vertragen. De aluminium verpakking dient geopend te worden (de tabletten mogen niet door het aluminiumfolie gedrukt worden). De tablet moet op de tong geplaatst worden, waar deze zal oplossen en worden ingeslikt met speeksel.

Als de symptomen van migraine na een aanvankelijke reactie binnen 24 uur terugkeren kan een tweede dosis worden ingenomen. Als een tweede dosis nodig is mag deze niet binnen 2 uur na de 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. Voorzichtigheid is geboden vanwege een verhoogde kans op bijwerkingen. Een gecontroleerde klinische studie kon geen superioriteit van de dosis van 5 mg aantonen ten opzichte van de 2,5 mg dosis. Desondanks kan een dosis van 5 mg van nut zijn voor sommige patiënten.

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.

Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij pediatrische patiënten is niet beoordeeld. Het gebruik van zolmitriptan bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

Jongeren (12-17 jaar)

In een placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten van 12 tot 17 jaar is de werkzaamheid van zolmitriptan tabletten niet aangetoond. Zolmitriptan wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij jongeren.

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het metabolisme van zolmitriptan is verlaagd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie wordt een maximale dosis van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is echter geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een creatinineklaring van meer dan 15 ml/min is er 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.

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 (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

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.

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 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).

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan 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 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 mag niet worden gebruikt bij patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-Whitesyndroom 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 mag niet worden gebruikt door patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte (bijvoorbeeld 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. Het is echter mogelijk dat door dit onderzoek niet iedere patiënt met een hartaandoening onderkend wordt, 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 een zwaar, een drukkend of een strak gevoel in 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 totdat 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.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenmiddelen die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) is het serotoninesyndroom gemeld (o.a. veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Als gelijktijdige behandeling met zolmitriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt op de geëigende wijze te observeren, vooral tijdens het begin van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij het toevoegen van een ander serotonerg geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Langdurig gebruik van elk type pijnstillers tegen hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie zich voordoet of wordt vermoed, dient 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.

Zolmitriptan, oraal toegediend als conventionele tabletten, bleek migraine niet te voorkomen als het tijdens de aura wordt gebruikt, en daarom dient Zolmitriptan Jubilant tijdens de hoofdpijnfase van migraine te worden gebruikt

Dit geneesmiddel bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie

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 gebruik van andere geneesmiddelen is gecontra-indiceerd. Aangeraden wordt om na het gebruik van ergotaminebevattende preparaten tenminste 24 uur te wachten met het toedienen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt geadviseerd om na gebruik van Zolmitriptan Jubilant tenminste 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 (183C91) 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 (bijvoorbeeld ciprofloxacin), 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 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).

Net als bij 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. Evenzo 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 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 Jubilant 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 Jubilant 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

Bij doseringen 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.

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 ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, o.a. urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Afwijkingen of verstoringen van de gewaarwording; Duiweligheid; Hoofdpijn; Hyperesthesie; Paresthesie; Slaperigheid; Warm gevoel
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zeer zelden	Myocardinfarct; Angina pectoris; Coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen	Soms	Lichte stijging van de bloeddruk; Voorbijgaande toename van de systemische bloeddruk

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maagdarmselaandoeningen	Vaak	Buikpijn; Misselijkheid; Braken; Droge mond; Dysfagie
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bijvoorbeeld intestinale ischemie, intestinaal infarct, miltinfarct) dat zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierzwakte; Myalgie
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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: 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 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 hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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 significante affiniteit of farmacologische

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

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).

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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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%. Er is een actieve metaboliet (de N-desmethylmetaboliet) die ook een 5HT_{1B/1D}-receptoragonist is, en die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. 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 orodispergeerbare tablet is bio-equivalent van de conventionele tablet op het vlak van AUC en C_{max}, voor zowel zolmitriptan als de actieve metaboliet 183C91. Klinische farmacologische gegevens tonen aan dat de t_{max} voor zolmitriptan later bereikt kan worden voor de orodispergeerbare tablet (tussen 0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) in vergelijking met de conventionele tablet (tussen 0,5 tot 3 uur, mediaan 1,5 uur). De t_{max} voor de actieve metaboliet was gelijk bij beide preparaten (mediaan 3 uur).

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door hepatische biotransformatie, gevolgd door urinaire excretie van de metabolieten. Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indolazijnzuur (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), de N-oxide- en de N-desmethylanalogue. De N-desmethylmetaboliet is actief, de andere zijn dat niet. 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. 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. Het distributievolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De

binding van zolmitriptan en de N-desmethylmetabooliet aan plasma-eiwit is gering (ongeveer 25%). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metaboolieten komen daarmee overeen, wat aangeeft dat hun eliminatie wordt bepaald door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

De renale klaring van zolmitriptan en alle metaboolieten 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 metabooliet 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.

In een onderzoek naar het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van zolmitriptan werd aangetoond dat de AUC en C_{max} met 94% respectievelijk 50% toenamen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en met 226% respectievelijk 47% bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde vrijwilligers. De blootstelling aan de metaboolieten, inclusief de werkzame metabooliet, was verminderd. Voor de werkzame metabooliet 183C91 waren de AUC en C_{max} 33% respectievelijk 44% lager bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en 82% respectievelijk 90% lager bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Bij gezonde oudere proefpersonen was de farmacokinetiek van zolmitriptan hetzelfde als bij gezonde jonge vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoek met enkelvoudige en meervoudige doses werden preklinische effecten alleen waargenomen na een blootstelling die beduidend hoger ligt dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld

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)

Magnesiumaluminometasilicaat

Hydroxypropylcellulose

Aspartaam (E951)

Natriumdodecylsulfaat

Basische Butylmethacrylaat copolymer

Talk

Watervrij Colloïdaal Silicium

Magnesiumstearaat

Pepermuntaroma (bevat maltrodextrine, natuurlijke aroma's, gemodificeerd maïszetmeel)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Koud gevormde aluminium blisterverpakking met verwijderbare strip

Verpakkingsgrootten:

Zolmitriptan Jubilant 2.5 mg orodispergeerbare tabletten: 2, 3, 6 of 9 tabletten

Zolmitriptan Jubilant 5 mg orodispergeerbare tabletten: 2, 3, 6, 9, 12 of 18 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Block C
9820 Merelbeke
België

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

Zolmitriptan Jubilant 2.5 mg orodispergeerbare tabletten : RVG 107124

Zolmitriptan Jubilant 5 mg orodispergeerbare tabletten : RVG 107125

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2011

Datum van laatste hernieuwing: 10 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 januari 2016