

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 BIJZONDERHEDEN

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis Zolmitriptan Jubilant voor de behandeling van een migraineaanval is 2,5 mg. Het is raadzaam om Zolmitriptan Jubilant zo vroeg mogelijk na het begin van migraine in te nemen, maar het is ook effectief als het in een later stadium wordt ingenomen.

Als de symptomen van migraine binnen 24 uur na een eerste reactie terugkeren, kan een tweede dosis worden genomen. Als een tweede dosis nodig is, mag deze niet binnen 2 uur na de eerste dosis worden ingenomen. Als een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis baat zal hebben bij dezelfde aanval.

Als een patiënt geen bevredigende verlichting bereikt met doses van 2,5 mg, kan voor volgende aanvallen een dosis van 5 mg "Zolmitriptan Jubilant" worden overwogen.

De totale dagelijkse inname mag niet hoger zijn dan 10 mg. Er mogen niet meer dan 2 doses "Zolmitriptan Jubilant" worden ingenomen in een periode van 24 uur.

Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor profylaxe van migraine.

Pediatrijsche patiënten

Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij pediatrijsche patiënten zijn niet geëvalueerd. Het gebruik van Zolmitriptan Jubilant bij kinderen wordt daarom afgeraden.

Adolescenten (12 - 17 jaar)

De werkzaamheid van Zolmitriptan Jubilant tabletten werd niet aangetoond in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar. Het gebruik van Zolmitriptan Jubilant bij adolescenten wordt daarom niet aanbevolen.

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik van Zolmitriptan Jubilant bij ouderen wordt daarom afgeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het metabolisme van Zolmitriptan Jubilant is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Daarom wordt voor patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Interacties die dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5)

Voor patiënten die MAO-A-remmers gebruiken, wordt een maximale dosis van 5 mg in 24 uur aanbevolen. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine gebruiken.

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

Wijze van toediening

De tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet lost op de tong op en wordt doorgeslikt met speeksel. Deze formulering kan worden gebruikt in situaties waarin geen vloeistoffen beschikbaar zijn, of om de misselijkheid en het braken te voorkomen die gepaard kunnen gaan met de inname van tabletten met vloeistoffen. Er kan echter een vertraging optreden in de absorptie van zolmitriptan uit de dispergeerbare tablet, waardoor de werking vertraagd kan beginnen.

De blisterverpakking moet worden opengerold (tabletten mogen niet door de folie worden geduwd). De tablet moet op de tong worden geplaatst, waar hij oplost en met het speeksel wordt doorgeslikt.

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 milde ongecontroleerde hypertensie.

Deze klasse van verbindingen (5HT_{1B/1D}-receptoragonisten) is in verband gebracht met coronair vasospasme, met als gevolg dat patiënten met ischemische hartziekte werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Daarom mag zolmitriptan niet worden gegeven aan patiënten die een hartinfarct hebben gehad of die last hebben van ischemische hartziekte, coronaire vasospasmen (angina pectoris van Prinzmetal), perifere vasculaire aandoeningen of patiënten met symptomen of tekenen die passen bij ischemische hartziekte.

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder 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 voorbijgaande ischemische aanval (TIA).

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

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag alleen worden gebruikt als een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. Net als bij andere acute migrainetherapieën, moet ervoor worden gezorgd dat andere mogelijk ernstige neurologische aandoeningen worden uitgesloten voordat hoofdpijn wordt behandeld bij patiënten die niet eerder als migraine zijn gediagnosticeerd, en bij migrainepatiënten die zich presenteren met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet geïndiceerd voor gebruik bij hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine. Beroerte en andere cerebrovasculaire voorvallen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met 5HT_{1B/1D}-agonisten. Opgemerkt moet worden dat migraineurs risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

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

In zeer zeldzame gevallen, zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-agonisten, zijn coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan mag niet worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte (bijv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht moet worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Deze evaluaties identificeren echter mogelijk niet elke patiënt met een hartaandoening, en in zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale gebeurtenissen opgetreden bij patiënten zonder onderliggende hart- en vaatziekten.

Net als bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten is na toediening van zolmitriptan een zwaar gevoel, druk of beklemming van het precordium (zie rubriek 4.8) gemeld. Als pijn op de borst of symptomen die passen bij ischemische hartziekte optreden, mogen geen verdere doses zolmitriptan worden ingenomen totdat na een passende medische evaluatie is uitgevoerd.

Net als bij andere 5HT_{1B/1D}-agonisten zijn voorbijgaande verhogingen van de systemische bloeddruk gemeld bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van hypertensie. Zeer zelden zijn deze verhogingen van de bloeddruk in verband gebracht met significante klinische gebeurtenissen. De aanbevolen dosis voor zolmitriptan mag niet worden overschreden.

Serotoninesyndroom (waaronder veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) is gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's). Serotoninesyndroom is een potentieel levensbedreigende aandoening en de diagnose is waarschijnlijk wanneer (in aanwezigheid van een serotonerge middel) een van de volgende wordt waargenomen:

- Spontane klonus
- 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 geadviseerd als gelijktijdige behandeling met Zolmitriptan Jubilant en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, waarbij passende observatie van de patiënt wordt geadviseerd, met name tijdens het starten van de behandeling, met dosisverhogingen (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van de serotonerge geneesmiddelen zorgt meestal voor een snelle verbetering. De behandeling

hangt af van het type en de ernst van de symptomen.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller voor hoofdpijn kan ze verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoedt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. De diagnose van overmatig gebruik van medicatie hoofdpijn moet worden vermoed bij patiënten die frequente of dagelijkse hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Zolmitriptan Jubilant 2,5 mg bevat 0,250 mg aspartaam in elke 2,5 mg orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan Jubilant 5 mg bevat 0,500 mg aspartaam in elke 5 mg orodispergeerbare tablet.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Patiënten met fenylketonurie moeten worden geïnformeerd dat Zolmitriptan Jubilant fenylalanine (een bestanddeel van aspartaam) bevat. Er zijn geen niet-klinische, noch klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol 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 werden interactiestudies uitgevoerd met cafeïne, ergotamine, dihydroergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifen, fluoxetine, rifampicine en propranolol en er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metabooliet waargenomen.

Gegevens van gezonde proefpersonen suggereren dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties zijn tussen zolmitriptan en ergotamine. Het verhoogde risico op coronaire vasospasme is echter een theoretische mogelijkheid en gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd. Het wordt aangeraden om ten minste 24 uur te wachten na het gebruik van ergotaminehoudende preparaten voordat zolmitriptan wordt toegediend. Omgekeerd wordt geadviseerd om na het gebruik van zolmitriptan ten minste zes uur te wachten voordat een ergotaminebevattend product wordt toegediend (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 3-voudige toename van de AUC van de actieve metabooliet. Daarom wordt een maximale inname van 5 mg zolmitriptan in 24 uur aanbevolen bij patiënten die een MAO-A-remmer gebruiken. De geneesmiddelen mogen niet samen worden gebruikt als doses moclobemide van meer dan 150 mg tweemaal daags worden toegediend.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450-remmer, werd de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% verlengd en de AUC met 48% verhoogd. Bovendien werden de halfwaardetijd en de AUC van de actieve, N-gedemethyleerde metabooliet (N-desmethylzolmitriptan) verdubbeld. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine gebruiken. Op basis van het algemene interactieprofiel kan een interactie met specifieke remmers van CYP 1A2 niet worden uitgesloten. Daarom wordt dezelfde dosisverlaging aanbevolen met verbindingen van dit type, zoals fluvoxamine en de chinolonen (bijv. ciprofloxacin).

Selegiline (een MAO-B-remmer) en fluoxetine (een SSRI) resulteerden niet in enige farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Er zijn echter meldingen bekend van patiënten met symptomen die passen bij het serotoninesyndroom (waaronder veranderde mentale toestand, 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 bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*).

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 moet worden vermeden. Evenzo moet toediening van zolmitriptan binnen 24 uur na gebruik van andere 5HT_{1B/1D}-agonisten worden vermeden.

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit medische product voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Evaluatie van dierproeven wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen in embryotoxiciteitsstudies suggereerden echter een verminderde levensvatbaarheid van embryo's. Toediening van zolmitriptan mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan enig mogelijk risico voor de foetus.

Lactatie

Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan overgaat in de melk van zogende dieren. Er zijn geen gegevens over de passage van zolmitriptan in de moedermelk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van zolmitriptan aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van zuigelingen moet tot een minimum worden beperkt door gedurende 24 uur na de behandeling geen borstvoeding te geven.

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

Bij een kleine groep gezonde personen was er geen significante verslechtering van de prestaties van psychomotorische tests bij doses tot 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die bekwame taken uitvoeren (bijv. autorijden of het bedienen van machines), aangezien slaperigheid en andere symptomen kunnen optreden tijdens een migraineaanval.

4.8 Ongewenste effecten

Mogelijke bijwerkingen zijn doorgaans van voorbijgaande aard, treden meestal binnen vier uur na toediening op, komen niet vaker voor na herhaalde toediening en verdwijnen spontaan zonder aanvullende behandeling.

Voor de incidentie van de bijwerkingen gelden de volgende definities: 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/Orgaan Klasse	Frequentie	Ongewenst effect
Aandoeningen van het immuunsysteem	Zeldzaam	Overgevoelighedsreacties, waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Gemeenschappelijk	Afwijkingen of stoornissen of gewaarwording; Duizeligheid; Hoofdpijn; Hyperesthesie; Paresthesie; Slaperigheid; Warm gevoel
Hartaandoeningen	Gemeenschappelijk	Hartkloppingen
	Ongewoon	Tachycardie

	Zeer zeldzaam	Myocardinfarct; Angina pectoris; Coronair vasospasme
Vasculaire aandoeningen	Ongewoon	Lichte verhogingen van de bloeddruk; Vorbijgaande verhogingen van de systemische bloeddruk
Gastro-intestinale stoornissen	Gemeenschappelijk	Buikpijn; Misselijkheid; Braken; Xerostomie Dysfagie
	Zeer zeldzaam	Ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kan uiten als bloederige diarree of buikpijn
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	Gemeenschappelijk	Spierzwakte; Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Ongewoon	Polyurie; Verhoogde frequentie van urineren
	Zeer zeldzaam	Aandrang bij urineren
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats	Gemeenschappelijk	Asthenie; Zwaarte, beklemming, pijn of druk in keel, nek, ledematen of borst.

Bepaalde symptomen kunnen deel uitmaken van de

migraineaanval zelf. Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om vermoedelijke bijwerkingen te melden na toelating van het geneesmiddel. Het maakt het mogelijk om de baten/risicoverhouding van het geneesmiddel voortdurend te controleren.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosis

Vrijwilligers die enkelvoudige orale doses 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 daarom moet de controle van patiënten na overdosering met Zolmitriptan Jubilant worden voortgezet gedurende ten minste 15 uur of zolang de symptomen of tekenen aanhouden.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan . In geval van ernstige intoxicatie worden intensive care-procedures aanbevolen, waaronder het tot stand brengen en onderhouden van een open luchtweg, het zorgen voor voldoende oxygenatie en ventilatie, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Van zolmitriptan is aangetoond dat het een selectieve agonist is voor 5HT_{1B/1D}-receptoren die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinante 5HT_{1B}- en 5HT_{1D}-receptoren en een bescheiden affiniteit voor 5HT_{1A}-receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit of farmacologische activiteit op andere 5HT-receptorsubtypes (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) of adrenerge, histamine-, muscarine- of dopaminerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de arteriële circulatie van de halsslagader. Bovendien suggereren experimentele studies bij dieren dat zolmitriptan de activiteit van de centrale en perifere trigeminuszenuw remt met remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonine-gengerelateerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en substantie P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische onderzoeken met conventionele tabletten 'Zolmitriptan Jubilant' is de werkzaamheid na één uur aanvangend, waarbij de werkzaamheid tussen 2 en 4 uur toeneemt bij hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

Zolmitriptan is, wanneer het wordt toegediend in de vorm van conventionele orale tabletten, consequent werkzaam bij migraine met of zonder aura en bij menstrueel geassocieerde migraine. Het is niet aangetoond dat Zolmitriptan, wanneer het wordt toegediend in de vorm van conventionele orale tabletten, indien het tijdens de aura wordt ingenomen, de migrainehoofdpijn voorkomt en daarom moet Zolmitriptan Jubilant worden ingenomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

Pediatrische patiënten

Eén gecontroleerde klinische studie bij 696 adolescenten met migraine kon geen superioriteit van zolmitriptan tabletten aantonen in doses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg ten opzichte van placebo. De werkzaamheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van de conventionele tabletten 'Zolmitriptan Jubilant' wordt zolmitriptan snel en goed geabsorbeerd (ten minste 64%) na orale toediening aan de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de oorspronkelijke verbinding is ongeveer 40%.

Bij gezonde proefpersonen vertonen zolmitriptan en zijn actieve metabooliet, de N-desmethylmetabooliet, wanneer het in een enkelvoudige dosis wordt toegediend, een dosisproportionele AUC en C_{max} over het dosisbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan is snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt 75% van de C_{max} binnen 1 uur bereikt en daarna wordt de concentratie van zolmitriptan in plasma tot 4-5 uur na toediening op ongeveer dit niveau gehouden. De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er was geen bewijs van accumulatie bij meervoudige toediening van zolmitriptan.

De plasmaconcentratie van zolmitriptan en zijn metaboolieten is lager in de eerste 4 uur na toediening van het geneesmiddel tijdens een migraine in vergelijking met een migrainevrije periode, wat wijst op vertraagde absorptie die consistent is met de verminderde snelheid van maaglediging die wordt waargenomen tijdens een migraineaanval.

Er is aangetoond dat de orodispergeerbare tablet 'Zolmitriptan Jubilant' bio-equivalent is aan de

conventionele tablet in termen van AUC en C_{max} voor zolmitriptan en zijn actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan. Klinische farmacologische gegevens tonen aan dat de t_{max} voor zolmitriptan later kan zijn voor de oraal dispergeerbare tablet (bereik 0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) in vergelijking met de conventionele tablet (bereik 0,5 tot 3 uur, mediaan 1,5 uur). De t_{max} voor de actieve metaboliet was vergelijkbaar voor beide formuleringen (mediaan 3 uur).

Distributie

Het distributievolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwitbinding 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 (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), de N-oxide en N-desmethyl-analogen. De N-gedemethyleerde metaboliet is actief, de andere niet. De N-desmethylmetaboliet is ook een 5HT1B/1D-receptoragonist en is in diersystemen 2 tot 6 keer zo krachtig als zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-gedemethyleerde metaboliet zijn ongeveer de helft van die van het oorspronkelijke geneesmiddel, en daarom wordt verwacht dat het bijdraagt aan de therapeutische werking van 'Zolmitriptan Jubilant'.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie van de lever gevolgd door uitscheiding van de metabolieten via de urine. Meer dan 60% van een enkelvoudige orale dosis wordt uitgescheiden in de urine (voornamelijk als de metaboliet indoolazijnzuur) en ongeveer 30% in de feces, voornamelijk als onveranderde oorspronkelijke verbinding. Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, waarvan een kwart renale klaring is. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat wijst op renale tubulaire secretie. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metabolieten zijn vergelijkbaar, wat suggereert dat hun eliminatie beperkt is tot de vormingssnelheid.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De renale klaring van zolmitriptan en al zijn metabolieten is verminderd (7-8 keer) bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen, hoewel de AUC van de oorspronkelijke verbinding en de actieve metaboliet slechts iets hoger was (respectievelijk 16 en 35%) met een toename van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3 tot 3,5 uur. Deze parameters liggen binnen het bereik dat wordt gezien bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie

Een studie om het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van zolmitriptan te evalueren, toonde aan dat de AUC en C_{max} verhoogd waren met respectievelijk 94% en 50% bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en met respectievelijk 226% en 47% bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De blootstelling aan de metabolieten, waaronder de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan waren de AUC en C_{max} verlaagd met respectievelijk 33% en 44% bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en met respectievelijk 82% en 90% bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten in toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening werden alleen waargenomen bij blootstellingen die de maximale blootstelling van de mens overschreden, wat wijst op weinig relevantie voor klinisch gebruik.

De bevindingen van *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitsstudies tonen aan dat genotoxische effecten van zolmitriptan niet te verwachten zijn onder de omstandigheden van klinisch gebruik.

In carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten werden geen tumoren gevonden die relevant zijn voor het klinische gebruik. Net als bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten bindt zolmitriptan zich 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 onverenigbaarheid

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 rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 5.1, 5.2 en 5.3: 29 augustus 2025