

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Mylan 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten  
Zolmitriptan Mylan 5 mg, orodispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Zolmitriptan 2,5 mg:

Witte, tot bijna witte, ronde, vlakke orodispergeerbare tablet met afgeronde randen met een diameter van 6,5 mm en met "M" op de ene zijde en "ZT1" op de andere zijde.

Zolmitriptan 5 mg:

Witte, tot bijna witte, ronde, vlakke orodispergeerbare tablet met afgeronde randen met een diameter van 6,5 mm en met "M" op de ene zijde en "ZT3" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Zolmitriptan Mylan is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosis van Zolmitriptan Mylan om een migraine aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden zolmitriptan 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 migraine symptomen binnen 24 uur terugkeren, kan een tweede dosis worden ingenomen. Indien een tweede dosis nodig is, dient deze niet binnen twee uur na de eerste dosis te worden ingenomen. Wanneer een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval.

Wanneer een patiënt niet voldoende verbetering bereikt met doses van 2,5 mg, kunnen daarop volgende aanvallen behandeld worden met doses van 5 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid is geboden in verband met een verhoogde kans op bijwerkingen. Een gecontroleerde klinische studie heeft superioriteit van 5 mg boven 2,5 mg niet kunnen aantonen. Desalniettemin kan een dosering van 5 mg bij sommige patiënten een voordeel zijn.

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 van Zolmitriptan Mylan te worden ingenomen.

### **Speciale patiëntgroepen**

#### *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 Mylan voor ouderen niet aanbevolen.

#### *Patiënten met een gestoorde leverfunctie*

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is het metabolisme van zolmitriptan verminderd (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 dosis aanpassing nodig voor patiënten met een milde gestoorde leverfunctie.

#### *Patiënten met een gestoorde nierfunctie*

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

#### *Interacties waarbij dosis aanpassing 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 quinolon-antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

#### *Pediatrische patiënten*

##### *Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)*

De veiligheid en de werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot <12 jaar zijn niet vastgesteld. Om deze reden wordt het gebruik van Zolmitriptan Mylan bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

##### *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 Mylan bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

De tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en kan met speeksel doorgeslikt worden. 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 Mylan tabletten optreden, hetgeen mogelijk de aanvang van de werking kan vertragen.

De blisterverpakking dient te worden opengemaakt zoals op de blister is aangegeven (de tabletten mogen niet door de blister heengedrukt worden). De Zolmitriptan Mylan-tablet dient op de tong gelegd te worden, waar het zal smelten en doorgeslikt kan worden met speeksel.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

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

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

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

In zeer zeldzame gevallen is, 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 (bijvoorbeeld roken, hypertensie, hyperlipidemia, diabetes mellitus, erfelijkheid) zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Aan post menopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar, die deze risicofactoren hebben dient speciale aandacht te worden besteed. Het is echter mogelijk dat met deze evaluaties van de risicofactoren niet alle patiënten met een hartziekte herkend worden en in zeer zeldzame gevallen kwamen ernstige hartproblemen voor bij patiënten zonder een onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisten zijn na toediening van zolmitriptan een zwaar, drukkend of beklemmend gevoel rond de hartstreek (zie rubriek 4.8) gemeld. Indien pijn op de borst of tekenen optreden die consistent zijn met ischemische hartziekte, 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 voorbijaande stijgingen in de systemische bloeddruk gemeld. Zeer zelden zijn deze verhogingen in de bloeddruk in verband gebracht met klinische significante gebeurtenissen. De aanbevolen dosering

zolmitriptan dient niet te worden overschreden.

Het serotoninesyndroom werd gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van triptanen en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRI's) en serotonine-norepinefrine re-uptake inhibitoren (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.

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

Van het gebruik van gewone zolmitriptan tabletten tijdens de aura fase is niet aangetoond dat het migraine voorkomt en daarom dienen Zolmitriptan Mylan orodispergeerbare tabletten te worden gebruikt in deze fase van de migraine.

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg aspartaam. Dit geneesmiddel bevat aspartaam, een bron voor fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

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

Interactiestudies zijn uitgevoerd met coffeïne, 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 tenminste 24 te uur 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%) in de AUC ('Area Under the Curve') van zolmitriptan en een 3-voudige stijging in de AUC van de actieve metaboliet. Om deze reden wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen bij patiënten, die een MAO-A remmer gebruiken. De geneesmiddelen mogen niet samen gebruikt worden wanneer de doseringen van moclobemide meer dan 150 mg tweemaal per dag bedragen.

De halfwaardetijd en de AUC van zolmitriptan zijn respectievelijk 44% en 48% toegenomen na toediening van cimetidine, een algemene P450 remmer. Bovendien zijn 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 quinolon antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacin).

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 serotonine syndroom (waaronder verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) en serotonine norepinefrine heropname remmers (SNRIs) en triptanen (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van triptanen en fytotherapeutica 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 middel bij het gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen van embryotoxiciteits studies suggereren echter verminderde levensvatbaarheid van embryo's. Toediening van zolmitriptan dient alleen te worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

##### Borstvoeding

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

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

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).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gemeld na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Abnormaliteiten of verstoringen van gevoel, duizeligheid, hoofdpijn, hyperesthesie, paresthesie, slaperigheid, warmtegevoel
Hartaandoeningen	Vaak	palpitaties
	Soms	tachycardie
	Zeer zelden	myocardinfarct, angina pectoris, coronaire vaatspasme
Bloedvataandoeningen	Soms	geringe toename in bloeddruk, een voorbijgaande stijging van de systemische bloeddruk
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	buikpijn, misselijkheid, braken, droge mond, dysphagie
	Zeer zelden	ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen presenteren als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spierzwakte, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	poly-urie, frequent urineren
	Zeer zelden	aandrang om te urineren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	gevoel van zwakte, zwaartegevoel, spanningsgevoel, 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 is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en daarom dient de bewaking van patiënten na een overdosis zolmitriptan gedurende minstens 15 uur te worden voortgezet of zolang als klachten of symptomen aanhouden.

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; antimigraine middelen; Selectieve serotonine (5HT1) agonisten. ATC code: N02CC03

#### Werkingsmechanisme

Het is aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptoren, die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor de humane recombinant 5-HT<sub>1B</sub> en 5-HT<sub>1D</sub> receptoren en een bescheiden affiniteit voor 5-HT<sub>1A</sub> receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit of farmacologische activiteit voor andere 5-HT receptor subtypes (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) of adrenerge, histamine, muscarine of dopaminerge receptoren.

#### Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de arteria carotis circulatie. Daarnaast wijzen experimentele studies in dieren erop dat zolmitriptan de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus remt, wat gepaard gaat met een remming van de afgifte van neuropeptiden (calcitonine-gen gerelateerd peptide ('CGRP')), Vasoactief Intestinaal Peptide (VIP) en Substance P).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Zolmitriptan, toegediend als conventionele tablet, is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura als bij migraine die in verband wordt gebracht met de menstruatie. Van zolmitriptan (ingenomen als conventionele tablet) is niet aangetoond dat het de migraine hoofdpijn voorkomt wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura, en daarom dient Zolmitriptan Mylan orodispergeerbare tablet ingenomen te worden tijdens de hoofdpijn fase van de migraine.

#### Pediatrische patiënten

In een gecontroleerde klinische studie met 696 adolescenten met migraine is geen superioriteit aangetoond voor zolmitriptan tabletten 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 zolmitriptan tabletten in 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 een dosis-proportionele toename zien van de AUC en de  $C_{max}$  over een doseringsbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie 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 aanhouden.

De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie na meervoudige toedieningen.

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

Er is aangetoond dat Zolmitriptan orodispergeerbare tabletten bioequivalent zijn aan de conventionele tabletten met betrekking tot AUC en  $C_{max}$  voor zolmitriptan en de actieve metaboliet N-desmethylzolmitriptan. Klinische farmacologie gegevens toonden dat de  $t_{max}$  voor zolmitriptan later kan zijn voor de oraal dispergeerbare tablet (range 0,6 tot 5 uur, mediaan 3 uur) vergeleken met de conventionele tablet (range 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 verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. Plasma eiwit binding van zolmitriptan en de metaboliet N-desmethyl 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-demethyl-derivaat. Alleen de N-demethyl-metaboliet is werkzaam terwijl de andere dit niet zijn. De N-desmethyl metaboliet is ook een 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist en is in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. Plasma concentraties van de N-demethyl-metaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moederstof, zodat kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt aan de therapeutische werkzaamheid van zolmitriptan.

#### 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 faeces 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 hetgeen 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

##### Gestoorde nierfunctie

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten wordt bij patiënten met een matig tot ernstig verstoorte nierfunctie gereduceerd (7- tot 8-voud) in vergelijking met gezonde vrijwilligers, hoewel de



AUC van de moederverbinding en de actieve metaboliet slechts een geringe hoeveelheid hoger waren (16 en 35% respectievelijk) met een verhoging van de halfwaardetijd met 1 uur naar 3 tot 3,5 uur. De hoogte van deze parameters zijn binnen het bereik van de parameters gevonden bij gezonde vrijwilligers.

#### 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 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 actieve metaboliet 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.

#### Ouderen

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

### **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.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Crospovidon (Type A)  
Crospovidon (Type B)  
Aspartaam (E 951)  
Cellulose, microkristallijne  
Guar gum  
Magnesiumstearaat  
Sinaasappelsmaakstof (bevat sinaasappelsmaakstof, maïs maltodextrine, alfa-tocoferol (E 307)).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

*Tablettencontainer*: Na eerste opening binnen 100 dagen gebruiken.

*Blisterverpakkingen in zakje:* Na eerste opening van het zakje, binnen 90 dagen gebruiken.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

*Blisterverpakkingen:* Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

*Tablettencontainer:* De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Polyamide/aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC verwijderbare blisterverpakking in verpakkingsgrootten van 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 of 48 orodispergeerbare tabletten of in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 6 x 1 of 12 x 1 of 24 x 1 orodispergeerbare tabletten.

Polyamide/Aluminium/PVC-papier/polyester/aluminium/PVC verwijderbare blisterverpakking in verpakkingsgrootten van 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 of 48 orodispergeerbare tabletten of in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 6 x 1 of 12 x 1 of 24 x 1 of 48 x 1 orodispergeerbare tabletten. De blisters worden verpakt in een drievoudig gelamineerd zakje met silicageldroogmiddel.

Of

HDPE tablettencontainers met silicagel droogmiddel, absorberende watten en witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) deksel in verpakkingsgrootte van 100 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**

Mylan B.V.  
Dieselweg 25  
3752 LB Bunschoten

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

Zolmitriptan Mylan 2,5 mg, orodispergeerbare tabletten   RVG 107303  
Zolmitriptan Mylan 5 mg, orodispergeerbare tabletten   RVG 107304

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2011  
Datum van verlenging van de vergunning: 28 februari 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.5 en 5.2: 14 januari 2022