

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Filmomhulde tabletten
Zolmitriptan Glenmark 5 mg Filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg zolmitriptan
Hulpstoffen: Lactose, watervrij 102,50 mg per tablet

5 mg

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg zolmitriptan
Hulpstoffen: Lactose, watervrij 205,00 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie hoofdstuk 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

2,5 mg

Geel gekleurde, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met inscriptie met 497 aan één kant en diepe breukstreep aan de andere zijde (diameter van ongeveer: 7 mm).

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

5 mg

Roze gekleurde, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met inscriptie met 498 aan één kant en diepe breukstreep aan de andere zijde (diameter van ongeveer: 8,5 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zolmitriptan is geïndiceerd voor de acute behandeling van migraine hoofdpijn met of zonder aura. Het is niet geïndiceerd voor profylaxe van migraine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van zolmitriptan om een migraine aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden zolmitriptan zo snel mogelijk na aanvang van de migrainehoofdpijn in te nemen, maar het is ook effectief wanneer het op een later tijdstip wordt ingenomen.

Als de symptomen aanhouden of terugkeren binnen 24 uur na een eerste reactie, is aangetoond dat een tweede dosis effectief is. Als er een tweede dosis vereist is, dient deze niet te worden genomen binnen

twee uur na de eerste dosis. Wanneer een patiënt niet reageert op de eerste dosis is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben in 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 uren niet meer dan twee doses van Zolmitriptan Glenmark te worden ingenomen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Patiënten met lichte leverinsufficiëntie behoeven geen dosis aanpassing. Maar voor patiënten met matige of ernstige insufficiëntie, wordt een maximum dosis van 5 mg per 24 uur aanbevolen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Geen doseringsaanpassing is vereist bij patiënten met een kreatinineklaring van meer dan 15 ml/min. (zie rubriek 5.2)

Interacties die doseringsaanpassing vereisen (zie afdeling 4.5)

Voor patiënten die MAO-A-remmers, specifieke remmers van CYP1A2, zoals fluvoxamine en de chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine), of voor patiënten die cimetidine innemen, wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Patiënten (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet aangetoond. Daarom is het gebruik van zolmitriptan tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar niet aanbevolen.

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van zolmitriptan tabletten werd niet aangetoond in placebogecontroleerde klinische proeven voor patiënten van 12 tot 17 jaar. Dus het gebruik van zolmitriptan tabletten in deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen.

Ouderen

De veiligheid en efficiënte werking van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar is niet onderzocht. Gebruik van Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten bij ouderen is daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tablet moet via de mond worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

- Matige tot ernstige hoge bloeddruk en lichte ongecontroleerde verhoogde bloeddruk.
- Ischemische hartziekte
- Coronair vasospasme / Prinzmetal angina
- Een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident (CVA) of een voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA)
- Gelijktijdig gebruik van zolmitriptan met ergotamine of ergotaminederivaten of andere 5-HT₁-receptorantagonisten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag alleen worden gebruikt wanneer een duidelijke diagnose van migraine is vastgesteld. Net zoals bij andere acute migrainetherapieën voor de behandeling van hoofdpijn bij patiënten die niet eerder als migrainepatiënten werden gediagnosticeerd en bij migrainepatiënten die atypische symptomen hebben, moet erop worden toegezien om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten. Er zijn geen gegevens over het gebruik van zolmitriptan bij hemiplegische of basilaire migraine. Migraneurs kunnen een risico hebben op bepaalde cerebrovasculaire gebeurtenissen. Hersenbloeding, subarachnoid bloedingen, beroerte, en andere cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met 5-HT_{1B/1D} agonisten.

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, net zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-agonisten, zijn coronaire vasospasme, angina pectoris en hartinfarct gemeld. Bij patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte (bijvoorbeeld roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid), wordt cardiovasculaire evaluatie aanbevolen alvorens de behandeling met deze klasse van geneesmiddelen, waaronder Zolmitriptan Glenmark Filmomhulde tabletten, te starten (zie rubriek 4.3, Contra-indicaties). Bijzondere aandacht moeten worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen boven 40 met deze risicofactoren. Deze evaluaties, kunnen echter niet elke patiënt met een hartziekte identificeren, en in zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale complicaties opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire ziekte.

Net zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten werden atypische gewaarwordingen in de hartstreek zoals zwaarte, druk of beklemmend gevoel rond de hartstreek (zie hoofdstuk 4.8, Bijwerkingen) gemeld na toediening van Zolmitriptan. Als pijn op de borst of symptomen van ischemische hartziekte optreden, moet geen verdere dosis van zolmitriptan worden genomen totdat een passende medische evaluatie is uitgevoerd.

Net zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten werd tijdelijke toename van de systemische bloeddruk gemeld bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van hypertensie, zeer zelden zijn deze verhogingen in de bloeddruk in verband gebracht met significante klinische gebeurtenissen.

Net zoals bij andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten is er zelden melding gemaakt van anafylaxie/anafylactoïde reacties bij patiënten die zolmitriptan toegediend kregen.

Overmatig gebruik van een acut middel tegen migraine kan leiden tot een verhoogde frequentie van hoofdpijn, hetgeen stopzetting van de behandeling noodzakelijk kan maken. De diagnose van overgebruik

van medicatie voor hoofdpijn moet vermoed worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatig gebruik van hoofdpijn medicatie.

Serotoninesyndroom is gemeld met gecombineerd gebruik van triptans en Selectieve Serotonine Heropnameremmers (SSRI's) en Serotonine Norepinephrine Heropnameremmers (SNRI's). Serotoninesyndroom is een potentieel levensgevaarlijke toestand, en kan tekenen en symptomen omvatten, zoals: geestelijke status veranderingen (bijvoorbeeld opwinding, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit, bijvoorbeeld tachycardia, labiele bloeddruk, hyperthermia), neuromuscular aberraties (bijvoorbeeld hyperreflexia, in-coördinatie), en/of maag symptomen (bijvoorbeeld misselijkheid, overgeven, diarree). Zorgvuldige observatie van de patiënt wordt aangeraden om, indien gelijktijdige behandeling met zolmitriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is en speciaal tijdens behandeling inleiding en dosering verhogingen (zie hoofdstuk 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen dat het gelijktijdige gebruik van migraine profylactica enige invloed heeft op de werkzaamheid of de bijwerkingen van zolmitriptan (bv. bètablokkers, oraal dihydro-ergotamine, pizotifen).

De farmacokinetiek en verdraagbaarheid van zolmitriptan werd niet beïnvloed door acute symptomatische behandelingen, zoals paracetamol, metoclopramide en ergotamine. Gelijktijdige toediening van andere 5HT_{1B/1D} agonisten binnen 24 uur van de zolmitriptanbehandeling moet worden vermeden. Evenzo moet de toediening van zolmitriptan binnen 24 uur van het gebruik van andere 5-HT_{1B/1D} agonisten ook worden vermeden.

Gegevens van gezonde proefpersonen suggereren dat er geen farmacokinetische of klinisch significante interacties tussen zolmitriptan en ergotamine zijn, maar het verhoogde risico van coronaire vasospasme is een theoretische mogelijkheid, en daarmee gepaard gaande toediening is gecontraïndiceerd. Daarom wordt geadviseerd ten minste 24 uur na het gebruik van ergotamine te wachten met het toedienen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt geadviseerd om ten minste zes uur te wachten na het gebruik van zolmitriptan met het toedienen van een ergotamine preparaat (zie hoofdstuk 4.3).

Na toediening van moclobemide, een specifieke MAO-A inhibitor, was er een lichte stijging (26%) in AUC voor zolmitriptan en een 3-voudige stijging van AUC van de werkzame metaboliet. Dus, een maximale inname van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die een MAO-A remmer gebruiken. De geneesmiddelen mogen niet samen gebruikt worden als doseringen van moclobemide meer dan 150 mg tweemaal daags worden toegediend.

Na toediening van cimetidine, een algemene P450 remmer, steeg de halfwaardetijd van zolmitriptan met 44% en de AUC met 48%. Bovendien werd de halfwaardetijd en de AUC van de actieve N-demethyl metaboliet (183C91) verdubbeld. Een maximale inname van 5 mg zolmitriptan in 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine gebruiken. Op basis van het totale interactie profiel, kan een interactie met remmers van het cytochroom P450 iso-enzym CYP1A2 niet worden uitgesloten. Daarom wordt dezelfde verlaging van de dosering aanbevolen bij stoffen van dit type, zoals fluvoxamine en de chinolonen antibiotica (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

Selegiline (een MAO-B remmer) en fluoxetine hebben geen invloed op de farmacokinetische parameters van zolmitriptan. Therapeutische doses van de specifieke serotonine heropname remstoffen, fluoxetine, sertraline, paroxetine en citalopram hebben geen remmende werking op CYP1A2. Echter, Serotonine-

syndroom is gemeld tijdens gecombineerd gebruik van triptanen en SSRI's (bijvoorbeeld fluoxetine, paroxetine, sertraline) en SNRI's (bijvoorbeeld venlafaxine, duloxetine) (zie afdeling 4.4).

Zolmitriptan kan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D} agonisten, is er de mogelijkheid voor dynamische interacties met het kruidenmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) wat kan resulteren in een toename van de bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik bij menselijke zwangerschap is nog niet aangetoond. Evaluatie van proefdierstudies duidt niet op directe teratogene effecten. Echter, sommige bevindingen in embryotoxiciteits studies suggereerden verminderde levensvatbaarheid van het embryo. Toediening van zolmitriptan tijdens de zwangerschap dient alleen te worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan overgaat in de melk van melkgevende dieren. Er zijn geen gegevens voorhanden voor de passage van zolmitriptan naar de menselijke moedermelk. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het toedienen van zolmitriptan aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er was geen significante vermindering van prestaties van de psychomotorische testen bij doseringen van maximaal 20 mg zolmitriptan. Het is onwaarschijnlijk dat het gebruik bij patiënten de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Slaperigheid kan echter wel optreden.

4.8 Bijwerkingen

Zolmitriptan Glenmark Filmomhulde tabletten worden goed verdragen. De bijwerkingen zijn meestal mild tot matig, van voorbijgaande aard en niet ernstig en verdwijnen spontaan zonder dat er bijkomende behandeling nodig is.

Symptomen doen zich normaliter voor binnen vier uur na inname en doen zich niet vaker voor bij herhaalde inname.

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen geassocieerd met zolmitriptantherapie.

Binnen iedere frequentie groep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 ($< 1/10.000$).

Orgaansysteemklasse	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylaxie/anafylactoïde	

	pijn of druk in de keel, nek ledematen of borst			
--	---	--	--	--

Bepaalde symptomen kunnen deel uitmaken van de migraineaanval zelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die een enkelvoudige orale dosis van 50 mg kregen, ervoeren een verdooving.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur, (zie hoofdstuk 5.2) en daarom is controle van patiënten na een overdosis zolmitriptan tabletten nodig gedurende minstens 15 uur of zolang klachten en symptomen aanhouden.

Er is geen specifiek tegengif voor zolmitriptan. In gevallen van ernstige intoxicatie, worden intensive care-procedures aangeraden, inclusief het aanleggen en onderhouden van een vrije luchtweg, waardoor voldoende zuurstofverzadiging en ventilatie, en controle en ondersteuning van het cardiovasculaire systeem is gegarandeerd.

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

In pre-klinisch onderzoek, heeft zolmitriptan bewezen een selectieve agonist te zijn voor de menselijke vasculaire recombinante 5HT_{1D} en 5HT_{1D} receptor subtypes. Zolmitriptan is een hoge affiniteit 5HT_{1B/1D} receptoragonist met matige affiniteit voor 5HT_{1A} receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit voor (gemeten door radioligand bindende onderzoeken) of farmacologische activiteit op 5HT₂₋₃, 5HT₄, alpha₁₋₂, of beta₁₋₂, adrenerge; H₁₋₂, histamine; muscarine; dopaminerge₁, of dopaminerge₂ receptoren. De 5HT_{1D} receptor is voornamelijk presynaptisch gelocaliseerd op zowel de perifere en centrale synapsen van de nervus trigeminus en pre-klinische studies hebben uitgewezen dat zolmitriptan werkzaam is op deze beide locaties.

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).

In klinische studies is de intrede van werkzaamheid één uur, met toenemende werkzaamheid geconstateerd tussen 2 en 4 uur op hoofdpijn en andere symptomen van migraine, zoals misselijkheid, photophobia en phonophobia.

Zolmitriptan is zeer effectief bij migraine met of zonder aura en bij menstruele geassocieerde migraine. Indien genomen tijdens de aura, is niet aangetoond dat Zolmitriptan migrainehoofdpijn voorkomt en derhalve moet Zolmitriptan Glenmark Filmomhulde tabletten worden ingenomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

Eén gecontroleerde klinische proef met 696 adolescenten met migraine kon niet de superioriteit van zolmitriptan tabletten aantonen bij doses van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg boven placebo. Werkzaamheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zolmitriptan wordt snel en goed geabsorbeerd (ten minste 64%) na orale toediening bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moederverbinding is ongeveer 40%. Er is een actieve metaboliet (183C91, de N-desmethyl metaboliet) die ook een 5HT_{1B/1D} agonist is en 2 tot 6 keer zo krachtig is, in diermodellen, als zolmitriptan.

Bij gezonde proefpersonen, indien een enkele dosis werd gegeven, vertonen zolmitriptan en de actieve metaboliet 183C91, dosis-proportionele AUC en C_{max} over het doseringsgebied 2,5 tot 50 mg. De absorptie is snel met 75% van de C_{max} en wordt bereikt binnen 1 uur en de plasmaconcentraties worden vervolgens voor 4 tot 6 uur behouden.

De absorptie van Zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er is geen bewijs van accumulatie bij meervoudige toediening van zolmitriptan.

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door hepatische biotransformatie gevolgd door uitscheiding in de urine van de metabolieten. Er zijn drie belangrijke metabolieten: de indolazijnzuuroplossing, (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), de N-oxide en N-desmethylanalogen. De N-gedemethyleerde metaboliet (183C91) is actief terwijl de anderen dit niet zijn. Plasmaconcentraties van 183C91 vormen ongeveer de helft van het hoofdgeneesmiddel, daarom zou dit moeten bijdragen aan de therapeutische werking van zolmitriptan. Meer dan 60% van een enkele orale dosis wordt uitgescheiden via de urine (voornamelijk als de indolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30% in feces, voornamelijk als ongewijzigde moeder verbindingen.

Plasmaconcentratie van zolmitriptan en de stofwisselingsproducten zijn lager in de eerste vier uren na toediening van het geneesmiddel tijdens een migraine vergeleken met een migrainevrije periode, dit suggereert vertraagde absorptie in overeenstemming met een verlaagde mate van maaglediging waargenomen tijdens een migraine-aanval.

Een onderzoek dat het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetische eigenschappen van zolmitriptan onderzoekt toonde aan dat de AUC en C_{max} toegenomen waren met respectievelijk 94% en 50% in patiënten met een matige leveraandoening en met respectievelijk 226% en 47% in patiënten met

een ernstige leveraandoening, dit in vergelijking tot gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, met inbegrip van de werkzame metaboliet was afgenomen. Bij de 138C91-metaboliet waren AUC en C_{max} verminderd met 33% en 44% in patiënten met een matige leveraandoening en met 82% en 90% in patiënten met een ernstige leveraandoening.

De plasma halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van zolmitriptan was 4,7 uur bij gezonde vrijwilligers, 7,3 uur bij patiënten met een matige leveraandoening en 12 uur bij patiënten met een ernstige leveraandoening. De overeenkomstige $t_{1/2}$ -waarden voor de 183C91-metaboliet waren respectievelijk 5,7 uur, 7,5 uur en 7,8 uur.

Het metabolisme van zolmitriptan is bij een gestoorde leverfunctie evenredig verminderd met de mate van de functiestoornis.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/ kg, een derde van renale klaring. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid wat duidt op een renale tubulairesecretie. Het distributievolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. Plasmaproteïne-binding is gering (ongeveer 25%). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van de metabolieten zijn vergelijkbaar, wat erop wijst dat de eliminatie vormingsnelheid is beperkt.

Renale zuivering van zolmitriptan en al zijn metabolieten wordt verlaagd (7 tot 8 keer) bij patiënten met matige tot ernstige renale aandoeningen vergeleken met gezonde proefpersonen, hoewel de AUC van het hoofdbestanddeel en de werkzame metaboliet slechts iets hoger (16 en 35% respectievelijk) waren met een halfwaardetijdvermeerdering van 1 uur tot 3 tot 3,5 uur. Deze parameters vallen binnen de bandbreedte gezien bij gezonde vrijwilligers.

Er zijn bij een kleine groep gezonde vrijwilligers geen farmacokinetische interacties waargenomen met ergotamine. Gelijktijdige toediening van zolmitriptan met ergotamine/cafeïne werd goed verdragen en resulteerde in vergelijking met zolmitriptan alleen niet in toename van de bijwerkingen of veranderingen in de bloeddruk (zie rubriek 4.5 voor voorzorgsmaatregelen betreffende het gebruik van ergotamine).

Na toediening van rifampicine werden er geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of diens actieve metabolieten waargenomen.

Selegiline, een MAO-B-remmer, en fluoxetine (een SSRI), hadden geen invloed op de farmacokinetische parameters van zolmitriptan (zie rubriek 4.4 voor waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen betreffende het gelijktijdige gebruik met SSRI's).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische acute en chronische toxiciteitsstudies, werden toxische effecten bij mensen pas waargenomen bij doses aanzienlijk boven de maximale therapeutische dosis.

Resultaten van in vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies hebben uitgewezen dat tijdens klinisch gebruik, geen genotoxische effecten van zolmitriptan te verwachten zijn.

In langetermijnstudies om het tumorigene effect in muizen en ratten te onderzoeken, werden geen tumoren gevonden die relevant zijn voor klinisch gebruik.

Zoals met andere 5HT_{1B/1D} receptor agonisten, bindt zolmitriptan ook aan melanine.

Er is een studie uitgevoerd naar de teratologie na toediening van oraal zolmitriptan. Na toediening van de maximaal getolereerde doses van respectievelijk 1200 mg/kg/dag (AUC 605 µg/ml/uur : ongeveer 3700 x AUC van de aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 15 mg bij de mens) en 30 mg/kg/dag (AUC 4,9 µg/ml/uur : ongeveer 30 x AUC van de aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 15 mg bij de mens) bij ratten en konijnen, waren er geen zichtbare tekenen van teratogeniteit.

Er zijn vijf genotoxiciteitsproeven uitgevoerd. Daaruit werd geconcludeerd dat het niet waarschijnlijk is dat zolmitriptan een genetische risico vormt voor mensen.

Er zijn carcinogeniteitsstudies uitgevoerd bij ratten en muizen in de hoogst haalbare doses. Niets wees erop dat het middel tumorigeen is.

Reproductiestudies in mannelijke en vrouwelijke ratten in door toxiciteit beperkte doses, lieten geen effecten op de vruchtbaarheid zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

2,5 mg

Tabletkern

Lactose watervrij

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat type A

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

Hypromellose

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Ijzeroxide Geel (E 172)

5 mg

Tabletkern

Lactose watervrij

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat type A

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

Hypromellose

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Ijzeroxide Rood (E172)

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 aluminiumfolie blisterverpakkingen met eenvoudige aluminiumfolie sluiting in kartonnen verpakking met 3, 6 of 12 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Filmomhulde tabletten: RVG 107307

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Filmomhulde tabletten: RVG 107308

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 14 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2016

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 10 september 2018