
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg orodispergeerbare tabletten
Zolmitriptan Glenmark 5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:
Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,0 mg aspartaam.

5 mg
Een orodispergeerbare tablet bevat 5,0 mg zolmitriptan.

Hulpstof met bekende effect:
Elke orodispergeerbare tablet bevat 4,0 mg aspartaam.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

2,5 mg
Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met opdruk 'F7' aan één zijde en zonder opdruk aan de andere zijde (diameter bedraagt ongeveer 6,5 mm).

5 mg
Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met opdruk 'F11' aan één zijde en zonder opdruk aan de andere zijde (diameter bedraagt ongeveer 8 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van zolmitriptan om een migraine aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten 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, kan voor volgende aanvallen een dosis van 5 mg zolmitriptan worden overwogen.

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 Glenmark orodispergeerbare tabletten te worden ingenomen.

Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

Pediatische 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. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om deze reden wordt het gebruik van Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Gebruik bij adolescenten (tussen 12 en 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 Glenmark orodispergeerbare tabletten bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Speciale patiëntengroepen

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 Glenmark orodispergeerbare tabletten voor ouderen niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (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 vereist voor patiënten met milde gestoorde leverfunctie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosis aanpassing nodig voor patiënten met een creatinineklaring 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.

Voor patiënten die cimetidine gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen.

Voor patiënten die specifieke remmers van het type CYP 1A2 gebruiken zoals fluvoxamine en chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine) wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen.

Wijze van toediening

De blisterverpakking moet opengemaakt worden zoals op de blister is aangegeven (tabletten mogen niet door de blister heen gedrukt worden). Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten moeten op de tong geplaatst worden, waar het zal smelten en doorgeslikt kan worden met speeksel.

De tablet hoeft niet met vloeistof te worden ingenomen; de tablet smelt op de tong en kan met speeksel doorgeslikt worden. Deze formulering kan gebruikt worden wanneer geen vloeistoffen 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 Glenmark orodispergeerbare tabletten optreden, hetgeen mogelijk de aanvang van de werking kan vertragen.

4.3 Contra-indicaties

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

Matige of ernstige hypertensie en lichte ongecontroleerde hypertensie.

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

Gelijktijdige toediening van ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), sumatriptan, naratriptan of andere 5-HT_{1B/1D} receptor agonisten samen met zolmitriptan is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

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

Zolmitriptan is gecontraïndiceerd 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 te worden genomen 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 5-HT_{1B/1D} 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 accessoire cardiale geleidingsroutes.

In zeer zeldzame gevallen is, net als bij andere 5-HT_{1B/1D} agonisten, coronaire vaatspasmen, angina pectoris en myocardinfarct gemeld. Zolmitriptan dient niet te worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoeningen (bijvoorbeeld roken, verhoogde bloeddruk, hyperlipidemie, 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 5-HT_{1B/1D} 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 5-HT_{1B/1D} agonisten zijn bij patiënten met en zonder hypertensie in de anamnese voorbijgaande stijgingen in de systemische bloeddruk gemeld. Zeer zelden zijn deze verhogingen in de

bloeddruk in verband gebracht met significante klinische gebeurtenissen. De aanbevolen dosering zolmitriptan dient niet te worden overschreden.

Het serotoninesyndroom werd gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van triptanen en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropname remmers (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 houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie voor hoofdpijn.

Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten bevatten 2,5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg.

Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten bevatten 4 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 5 mg.

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

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 gecontraïndiceerd. Het wordt aanbevolen na gebruik van ergotamine-bevattende preparaten tenminste 24 uur te wachten met het innemen van zolmitriptan. Omgekeerd wordt aanbevolen na het gebruik van zolmitriptan tenminste 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 nemen. 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-

desmethylmetabooliet (N-desmethylzolmitriptan) verdubbeld. Bij patiënten die cimetidine gebruiken wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen. Op basis van het algehele interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP 1A2 remmers niet worden uitgesloten. Daarom wordt eenzelfde dosisreductie aanbevolen bij stoffen van dit type, zoals fluvoxamine en chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

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

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

Net als andere 5-HT_{1B/1D} agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere 5-HT_{1B/1D} 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 5-HT_{1B/1D} agonisten te worden vermeden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij het gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen van embryotoxiciteitstudies 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 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 Glenmark orodispergeerbare tabletten hebben 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

De bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, treden meestal binnen vier uur na toediening op en nemen niet in frequentie toe bij herhaalde toediening en verdwijnen spontaan zonder verdere behandeling.

De volgende definities zijn van toepassing op de frequentie van de bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zeldzaam ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening van zolmitriptan:

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
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
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn; Misselijkheid; Braken; Droge mond; Dysfagie
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen presenteren 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; Zwaartegevoel, gevoel van beklemming, pijn of druk in de keel, nek, ledematen of borst

Bepaalde symptomen kunnen ook 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en daarom dient de bewaking van patiënten na een overdosis Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten 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: Selectieve serotonine (5-HT₁) agonisten. ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

In diersmodellen 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-geïnduceerd peptide (CGRP), vasoactief intestinaal peptide (VIP) en Substantie 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 orale 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 orale tablet) is niet aangetoond dat het de migraine hoofdpijn voorkomt wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura, en daarom dienen Zolmitriptan Glenmark orodispergeerbare tabletten ingenomen te worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

Pediatrie 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

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

Wanneer gezonde personen een enkele dosis krijgen toegediend, laten zolmitriptan en de actieve metaboliet, N-desmethylmetaboliet, een dosis-proportionele toename zien van de AUC en C_{max} over een doseringsbereik

van 2,5 tot 50 mg. 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 van zolmitriptan.

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.

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

Distributie

Het verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 2,4 l/kg. De plasma-eiwit-binding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet 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-demethyl metaboliet is ook een 5-HT_{1B/1D} agonist, die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. Plasmaconcentraties 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 plasmaklaring 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

Gestoorte 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. Deze hoogte van deze parameters zijn binnen het bereik van de parameters gevonden bij gezonde vrijwilligers.

Gestoorte 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_{1B/1D}-receptor agonisten bindt zolmitriptan aan melanine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

2,5 mg

Mannitol (E421)

Microkristallijne cellulose

Crospovidon Type A

Aspartaam E951

Watervrij colloïdaal silica

Talk

Magnesiumstearaat

Pepermuntsmaakstof (bevat natuurlijke smaakstoffen en gewijzigd voedingszetmeel E1450)

5 mg

Mannitol (E421)

Microkristallijne cellulose

Crospovidon Type A

Aspartaam E951

Watervrij colloïdaal silica

Talk

Magnesiumstearaat

Pepermuntsmaakstof (bevat natuurlijke smaakstoffen en gewijzigd voedingszetmeel E1450)

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

2,5 mg

Aluminium/aluminium blisterverpakking met 2, 3, 4, 5, 6, 12 en 18 orodispergeerbare tabletten.

5 mg

Aluminium/aluminium blisterverpakking met 2, 3, 4, 5, 6, 12 en 18 orodispergeerbare tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor de verwijdering.

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg orodispergeerbare tabletten: RVG 109138

Zolmitriptan Glenmark 5 mg orodispergeerbare tabletten: RVG 109139

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2012

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4 en 5; 11 januari 2023.