

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomig ZIP-2,5, orodispergeerbare tabletten 2,5 mg
Zomig ZIP-5, orodispergeerbare tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 2,5 mg orodispergeerbare tablet bevat 5 mg aspartaam.
Elke 5 mg orodispergeerbare tablet bevat 10 mg aspartaam.

Elke 2,5 mg orodispergeerbare tablet bevat 0,0000032 mg benzylalcohol.
Elke 5 mg orodispergeerbare tablet bevat 0,0000064 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

De 2,5 mg tablet is een witte, platte, ronde orodispergeerbare tablet met schuine rand, op één zijde gemarkeerd met 'Z'.

De 5 mg tablet is een witte, platte, ronde orodispergeerbare tablet met schuine rand, op één zijde gemarkeerd met 'Z 5'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zomig ZIP 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 Zomig ZIP om een migraine aanval te behandelen is 2,5 mg. Het wordt aangeraden Zomig ZIP 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 Zomig ZIP.

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 Zomig ZIP te worden ingenomen.

Zomig ZIP is niet geïndiceerd voor de profylaxe van migraine.

Pediatische patiënten

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 Zomig ZIP bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Jong volwassenen (12 – 17 jaar)

De werkzaamheid van Zomig 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 Zomig ZIP bij deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Speciale patiëntenpopulaties

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 Zomig ZIP voor ouderen niet aanbevolen.

Gestoorde leverfunctie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd in patiënten met een gestoorde leverfunctie (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.

Gestoorde nierfunctie

Er is geen dosis aanpassing 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 chinolonen (bijvoorbeeld ciprofloxacine).

Wijze van toediening

De blisterverpakking dient te worden opengemaakt zoals op de blister is aangegeven (de tabletten mogen niet door de blister heengedrukt worden). De Zomig ZIP-tablet dient op de tong gelegd te worden, waar het zal smelten en doorsgeslikt 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 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 Zomig ZIP 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), perifeer 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 Zomig ZIP 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 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 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 ischaemische hartaandoeningen (bijvoorbeeld roken, hypertensie, hyperlipidaemia, 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 ischaemische 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 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 ZOMIG 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.

Zomig ZIP 2,5 mg bevat 5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 2,5 mg.

Zomig ZIP 5 mg bevat 10 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet van 5 mg.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Patiënten met fenyketonurie dienen te worden verteld dat Zomig ZIP fenylalanine (component van aspartaam) bevat. Elke 2,5 mg tablet bevat 2,81 mg fenylalanine en elke 5 mg tablet bevat 5,62 mg fenylalanine.

Er zijn geen niet-klinische of 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.

Zomig ZIP 2,5 mg bevat 0,0000032 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet.

Zomig ZIP 5 mg bevat 0,0000064 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

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 metabooliet 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 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 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 van selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) en serotonine norepinefrine heropname remmers (SNRIs) en triptanen (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 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 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

Zomig ZIP 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 en 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$).

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; Hyperaesthesie; Paresthesie; Slaperigheid; Warmtegevoel
Hartaandoeningen	Vaak	Palpaties
	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; Dysfagie
	Zeer zelden	Ischemie of infarct (bijv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen presenteren als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierswakte; Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Poly-urie; Frequent urineren
	Zeer zelden	Aandrang om te urineren

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Gevoel van zwakte; Zwaartegevoel in de ledematen; Spanningsgevoel 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.

Gewijzigde veldcode

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: 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 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 Zomig 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 Zomig ZIP 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 Zomig tabletten in mensen wordt zolmitriptan snel en goed geabsorbeerd (ten minste 64%). De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moederverbinding is ongeveer 40%.

Wanneer Zomig als een enkele dosis wordt gegeven aan gezonde vrijwilligers, laten zolmitriptan en de actieve metabooliet 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 metaboolieten 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 Zomig ZIP is bioequivalentie aangetoond ten opzichte van de conventionele tabletten in termen van de AUC en C_{max} van zolmitriptan en de actieve metabooliet 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 metabooliet 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-desmethylmetabooliet is laag (ongeveer 25%).

Biotransformatie

Het metabolisme van zolmitriptan is afhankelijk van CYP1A2 en het metabolisme van de actieve metabooliet N-desmethylzolmitriptan verloopt via het monoamineoxidase A (MAOA) enzymstelsel.

Er zijn drie belangrijke metaboolieten: het indoolazijnzuur-derivaat (de belangrijkste metabooliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-desmethyl-derivaat. Alleen de N-desmethyl-metabooliet is werkzaam terwijl de andere dit niet zijn. De N-desmethyl metabooliet is ook een 5-HT_{1B/1D} agonist, die in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger is dan zolmitriptan. Plasma concentraties van de N-desmethyl-metabooliet zijn ongeveer de helft van

die van de moederstof, zodat kan worden verwacht dat deze metabooliet bijdraagt aan de therapeutische werkzaamheid van Zomig ZIP.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door uitscheiding van de metaboolieten via de urine. Meer dan 60% van een enkele orale dosering wordt uitgescheiden via de urine (voornamelijk als de indoolazijnzuur-metabooliet) 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 metaboolieten 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 metaboolieten 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 metabooliet 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.

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 metaboolieten, inclusief de actieve metabooliet, was verminderd. Voor de actieve metabooliet 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 5-HT_{1B/1D} receptor agonisten bindt zolmitriptan aan melanine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aspartaam E951
Watervrij citroenzuur
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose
Sinaasappelsmaakstof - (bevat benzylalcohol)
Natriumbicarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2,5 mg orodispergeerbare tabletten: 3 jaar
5 mg orodispergeerbare tabletten 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten van 2,5 of 5 mg in een aluminiumlaminaat blisterverpakking met verwijderbare strip. Verpakking met 2, 6 of 12 (2x6) tabletten met of zonder zogeheten 'wallet'. Mogelijk worden niet alle verpakkingen op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
3621 ZA Breukelen

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

Zomig ZIP-2,5, orodispergeerbare tablet 2,5 mg RVG 31919
Zomig ZIP-5, orodispergeerbare tablet 5 mg RVG 31920

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

Zomig ZIP
NL Spc

Jul 2023
Version 2.0-02

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijzigingen betreft rubriek 2, 4.4, 6.1 en 6.4: 14 juni 2024