SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOMIG Oral-2,5, 2,5 mg, filmomhulde tabletten
ZOMIG Oral-5, 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect
Elke 2,5 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg lactose.
Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ronde, bi-convexe, gele of roze filmomhulde tabletten die respectievelijk 2,5 mg en 5 mg zolmitriptan bevatten. De tabletten zijn op één zijde gemarkeerd met de letter 'Z'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZOMIG Oral is geïndiceerd bij volwassenen vanaf 18 jaar voor de acute behandeling van migrainehoofdpijn met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van ZOMIG Oral tabletten om een migraineaanval te behandelen is 2,5 mg. Er wordt aangeraden ZOMIG Oral zo snel mogelijk na aanvang van migrainehoofdpijn in te nemen, maar het geneesmiddel is ook doeltreffend indien het op een later tijdstip wordt ingenomen.

Indien de migrainesymptomen terugkeren binnen 24 uur na een initiële respons, mag een tweede dosis ingenomen worden. Indien een tweede dosis is vereist, mag deze niet binnen twee uur na de initiële dosis ingenomen worden. Indien een patiënt niet reageert op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis effect zal hebben bij dezelfde aanval.

Indien een patiënt niet voldoende verbetering vertoont met doses van 2,5 mg, kunnen doses van 5 mg ZOMIG Oral overwogen worden bij de volgende aanvallen.

De totale dagelijkse inname mag niet hoger zijn dan 10 mg. Binnen een periode van 24 uur mogen niet meer dan 2 doses ZOMIG Oral worden ingenomen.

ZOMIG Oral is niet geïndiceerd voor de profylaxis van migraine.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen (jonger dan 12 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan tabletten bij kinderen in de leeftijd van 0 tot < 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Oral bij kinderen niet aanbevolen.

Gebruik bij adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van ZOMIG Oral 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. Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Oral bij adolescenten niet aanbevolen.

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van zolmitriptan bij personen ouder dan 65 jaar werden niet vastgesteld.
Daarom wordt het gebruik van ZOMIG Oral bij ouderen niet aanbevolen.

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Het metabolisme van zolmitriptan is verminderd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie wordt een dosis van maximum 5 mg per 24 uur aanbevolen. Er is echter geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een milde gestoorde leverfunctie.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

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

Interacties die een dosisaanpassing vereisen (zie rubriek 4.5)

Voor patiënten die MAO-A inhibitoren innemen, wordt een maximale dosis van 5 mg per 24 uur aangeraden.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die cimetidine nemen.

Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur wordt aangeraden voor patiënten die specifieke CYP 1A2 inhibitoren nemen zoals fluvoxamine en quinolonen (bv. ciprofloxacine).

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden met water.

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 ($5HT_{IB/1D}$ receptoragonisten) werd geassocieerd met coronaire vasospasmen, met als gevolg dat patiënten met ischemisch hartlijden werden uitgesloten van klinische studies. Zolmitriptan mag om deze reden niet toegediend worden aan patiënten met een historiek van myocardinfarct of met ischemisch hartlijden, coronaire vasospasmen (Prinzmetal angina), perifeer vaatlijden, noch aan patiënten die tekenen of symptomen vertonen die wijzen op ischemisch hartlijden.

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

Zolmitriptan mag niet toegediend worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident (CVA) of een transiënte ischemische aanval (TIA).

Zolmitriptan is tegenaangewezen bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zolmitriptan mag slechts gebruikt worden indien een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. Zoals met andere acute migrainebehandelingen moeten voorzorgen genomen worden om andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uit te sluiten, vooraleer men hoofdpijn behandelt bij patiënten die niet eerder als migrainepatiënten werden gediagnosticeerd, en bij migrainepatiënten met atypische symptomen. Zolmitriptan is niet aangewezen voor gebruik bij hemiplegische, basiliaire of oftalmoplegische migraine. Bij patiënten behandeld met $5HT_{IB/1D}$ agonisten werden beroertes en andere cerebrovasculaire voorvallen gerapporteerd. Er dient op gewezen te worden dat migrainepatiënten het risico kunnen lopen op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen.

Zolmitriptan mag niet toegediend worden bij patiënten met symptomatisch Wolff-Parkinson-White-syndroom of aritmieën geassocieerd aan andere supplementaire cardiale conductiewegen.

In zeer zeldzame gevallen werden, zoals met andere $5HT_{IB/1D}$ agonisten, coronaire vasospasmen, angina pectoris en myocardinfarct gerapporteerd. Zolmitriptan mag zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie niet gegeven worden aan patiënten met risicofactoren voor ischemisch hartlijden (bv. roken, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, erfelijkheid) (zie rubriek 4.3). Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan postmenopausale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar, die deze risicofactoren vertonen. Het is echter mogelijk dat deze evaluaties niet alle patiënten met een hartziekte identificeren en in zeer zeldzame gevallen kwamen ernstige voorvallen ter hoogte van het hart voor bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening.

Zoals met andere $5HT_{1B/1D}$ receptor agonisten werden zwaartegevoel, precordiale benauwdheid of druk (zie rubriek 4.8.) gemeld na toediening van zolmitriptan. Indien pijn in de borst of symptomen consistent met ischemisch hartlijden optreden, mag geen nieuwe dosis zolmitriptan ingenomen worden tot een gepaste medische evaluatie uitgevoerd werd.

Zoals met andere $5HT_{1B/1D}$ agonisten werden voorbijgaande systemische bloeddrukstijgingen gerapporteerd bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie; zeer zelden werden deze bloeddrukstijgingen geassocieerd met klinisch significante voorvallen. De aangeraden dosis zolmitriptan mag niet overschreden worden.

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.

Verlengd gebruik van elk soort pijnstiller voor hoofdpijn kan deze verergeren. Indien deze situatie ervaren of vermoed wordt, dient medisch advies gevraagd te worden en dient de behandeling te worden stopgezet. De diagnose van overgebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn dient vermoed te worden bij patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten die lijden aan zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen ZOMIG Oral niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden interactiestudies uitgevoerd met caffeïne, ergotamine, dihydroergotamine, paracetamol, metoclopramide, pizotifeen, fluoxetine, rifampicine en propranolol en geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van zolmitriptan of zijn actieve metaboliet werden waargenomen.

Gegevens van gezonde personen laten vermoeden dat er geen farmacokinetisch of klinisch significante interacties tussen zolmitriptan en ergotamine optreden. Een verhoogd risico op coronaire vasospasmen is echter theoretisch mogelijk en daarom is gelijktijdige toediening tegenaangewezen. Er wordt aangeraden minstens 24 uur te wachten na het gebruik van ergotaminepreparaten alvorens zolmitriptan toe te dienen.
Anderzijds wordt er aangeraden minstens 6 uur te wachten na gebruik van zolmitriptan vooraleer een ergotaminepreparaat toe te dienen (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. Daarom wordt een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan per 24 uur aanbevolen bij patiënten die een MAO-A remmer nemen. Deze geneesmiddelen mogen niet tegelijkertijd genomen worden indien de dosis van moclobemide hoger is dan tweemaal 150 mg per dag.

Na de toediening van cimetidine, een algemene P450 inhibitor, was de halfwaardetijd van zolmitriptan verhoogd met 44% en de AUC met 48%. Bovendien waren de halfwaardetijd en AUC van de actieve, N-gedesmethyleerde metaboliet (N-desmethylzolmitriptan) verdubbeld. Een maximale dosis van 5 mg zolmitriptan binnen 24 uur wordt aanbevolen bij patiënten die cimetidine nemen. Steunend op het globale interactieprofiel kan een interactie met specifieke CYP1A2 inhibitoren niet uitgesloten worden. Daarom wordt voor geneesmiddelen van dit type, zoals fluvoxamine en quinolones (zoals ciprofloxacine), dezelfde dosisreductie aanbevolen.

Selegiline (een MAO-B inhibitor) en fluoxetine (een SSRI) resulteerden niet in enige farmacokinetische interactie met zolmitriptan. Er zijn echter gevallen beschreven van patiënten met symptomen die overeenkomen met serotonine syndroom (inclusief verandering in de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) volgend op het gebruik van selectieve serotonine re-uptake inhibitoren (SSRIs) of serotonine noradrenaline re-uptake inhibitoren (SNRIs) en triptanen (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten die sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.

Zoals andere $5HT_{1B/1D}$ receptor agonisten kan zolmitriptan de absorptie van andere geneesmiddelen vertragen.

Gelijktijdige toediening van andere $5HT_{1B/1D}$ agonisten binnen 24 uur na een zolmitriptanbehandeling dient te worden vermeden. Overeenstemmend dient de toediening van zolmitriptan binnen de 24 uur na het gebruik van andere $5HT_{1B/1D}$ agonisten te worden vermeden.

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangerschap is niet vastgesteld. Beoordeling van experimentele dierstudies wijst niet op directe teratogene effecten. Sommige bevindingen in embryotoxiciteitsstudies suggereren nochtans een vermindering van de levensvatbaarheid van embryo's. Toediening van zolmitriptan zou alleen in beschouwing mogen genomen worden indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de eventuele risico's voor de foetus.

Borstvoeding
Studies hebben aangetoond dat zolmitriptan in de moedermelk van zogende dieren wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van zolmitriptan in humane moedermelk. Voorzichtigheid is daarom geboden indien zolmitriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van zuigelingen moet geminimaliseerd worden door borstvoeding binnen de 24 uur na behandeling te vermijden.

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

ZOMIG Oral heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In een kleine groep gezonde personen werd geen significante verstoring gedetecteerd van de resultaten tijdens psychomotorische testen bij doses tot 20 mg zolmitriptan. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een activiteit verrichten die concentratie vereist (zoals het besturen van voertuigen of gebruiken van machines) aangezien slaperigheid en andere symptomen kunnen optreden tijdens een migraineaanval.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van bijwerkingen:
zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na toediening van zolmitriptan:

Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria, angioedeem en anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	abnormale of verstoorde gevoeligheid, duizeligheid, hoofdpijn, hyperesthesie, paresthesie, slaperigheid, warmtegevoel
Hartaandoeningen	Vaak	palpitaties
	Soms	tachycardie
	Zeer zelden	myocardinfarct, angina pectoris, coronair vasospasme
Bloedvataandoeningen	Soms	lichte toename van de bloeddruk, voorbijgaande stijgingen van de systemische bloeddruk
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	buikpijn, nausea, braken, droge mond, dysfagie
	Zeer zelden	ischemie of infarct (bv. intestinale ischemie, darminfarct, miltinfarct) die zich kunnen voordoen als bloederige diarree of buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spierzwakte, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	polyurie, frequente aandrang tot mictie
	Zeer zelden	dringende aandrang tot mictie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie; zwaartegevoel, gevoel van spanning, pijn of druk in keel, nek, ledematen of borst

Bepaalde symptomen kunnen deel uitmaken van de migraineaanval zelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem – zie onderstaande details.

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Vrijwilligers die een enkele orale dosis van 50 mg kregen toegediend, ondervonden in het algemeen sedatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan tabletten is 2,5 tot 3 uur (zie rubriek 5.2) en daarom dient de opvolging van patiënten na een overdosis zolmitriptan gedurende minstens 15 uur te worden voortgezet of zolang als de tekenen of symptomen aanhouden.

Er is geen specifiek antidotum voor zolmitriptan. In geval van zware intoxicatie worden procedures m.b.t. intensieve zorgen aangeraden, inclusief het instellen van beademing en het vrijhouden van de luchtwegen, om voldoende zuurstoftoediening en ventilatie te waarborgen, en het bewaken en ondersteunen van het cardiovasculaire systeem.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonine ($5HT_1$) agonisten.
ATC-code: N02CC03

Werkingsmechanisme

Er werd aangetoond dat zolmitriptan een selectieve agonist is voor de $5HT_{1B/1D}$ receptoren die vasculaire contractie mediëren. Zolmitriptan heeft een hoge affiniteit voor humane recombinant $5HT_{1B}$ en $5HT_{1D}$ receptoren, en een geringe affiniteit voor $5HT_{1A}$ receptoren. Zolmitriptan heeft geen significante affiniteit voor of farmacologische activiteit t.h.v. andere 5HT receptorsubtypes ($5HT_2$, $5HT_3$, $5HT_4$) of adrenerge, histaminerge, muscarine of dopaminerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

In diermodellen veroorzaakt de toediening van zolmitriptan vasoconstrictie in de arteriële carotiscirculatie. Bovendien suggereren experimentele studies in dieren dat zolmitriptan de centrale en perifere activiteit van de nervus trigeminus remt, wat gepaard gaat met een inhibitie van de vrijstelling van neuropeptiden (calcitonin-gen gerelateerd peptide ('CGRP'), Vasoactief Intestinaal Peptide (VIP) en Substance P).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinische studies was de aanvang van werkzaamheid duidelijk na één uur, met toenemende werkzaamheid op hoofdpijn en andere symptomen van migraine zoals nausea, fotofobie en fonofobie tussen 2 en 4 uur.

Zolmitriptan is even doeltreffend bij migraine met of zonder aura als bij menstrueel geassocieerde migraine. Voor zolmitriptan werd niet aangetoond dat het de migrainehoofdpijn voorkomt wanneer het ingenomen wordt tijdens de aura, en daarom dient ZOMIG Oral ingenomen te worden tijdens de hoofdpijnfase van de migraine.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zolmitriptan wordt snel en goed geabsorbeerd (minstens 64 %) na orale toediening bij de mens. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van de moedermolecule is ongeveer 40 %.

Bij gezonde personen geven zowel een eenmalige dosis van zolmitriptan als van de actieve metaboliet, de N-demethyl metaboliet, een dosisafhankelijke AUC en C_{max} over een doseringsbereik van 2,5 tot 50 mg. De absorptie van zolmitriptan is snel. Bij gezonde vrijwilligers wordt binnen 1 uur 75 % van de C_{max} bereikt en blijft de plasmaconcentratie van zolmitriptan op ongeveer dit niveau gedurende 4 tot 5 uur na dosering. De absorptie van zolmitriptan wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Er waren geen aanwijzingen voor accumulatie van zolmitriptan na meervoudige dosissen.

De plasmaconcentraties van zolmitriptan en zijn metabolieten zijn lager in de eerste 4 uren na toediening van het geneesmiddel tijdens een migraine-aanval, dan na toediening tijdens een migrainevrije periode, wat een vertraagde absorptie laat vermoeden, te wijten aan de gereduceerde snelheid van maaglediging waargenomen tijdens een migraineaanval.

Distributie

Het distributievolume is 2,4 l/kg na intraveneuze toediening. De binding van zolmitriptan en de N-demethylmetaboliet aan plasma-eiwitten 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) enzymsysteem.
Er zijn drie belangrijke metabolieten: het indolazijnzuurderivaat (de belangrijkste metaboliet in plasma en urine), het N-oxide- en het N-demethylderivaat. De N-demethylmetaboliet is werkzaam maar de anderen niet. De N-demethyl metaboliet is ook een $5HT_{1B/1D}$ receptor agonist en is in diermodellen 2 tot 6 maal krachtiger dan zolmitriptan. De plasmaconcentraties van de N-demethylmetaboliet zijn ongeveer de helft van die van de moedermolecule, zodat kan worden verwacht dat deze metaboliet bijdraagt tot de therapeutische werkzaamheid van ZOMIG Oral.

Eliminatie

Zolmitriptan wordt grotendeels geëlimineerd door biotransformatie in de lever gevolgd door urinaire uitscheiding van de metabolieten. Meer dan 60 % van een eenmalige orale dosis wordt uitgescheiden in de urine (voornamelijk als de indolazijnzuurmetaboliet) en ongeveer 30 % wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde totale plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg, een vierde ervan is renale klaring. De renale klaring is groter dan de glomerulaire filtratiesnelheid, hetgeen renale tubulaire secretie suggereert. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zolmitriptan is 2,5 tot 3 uur. De halfwaardetijden van zijn metabolieten zijn vergelijkbaar, wat duidt op het feit dat hun eliminatiesnelheid bepaald wordt door de snelheid waarmee ze worden gevormd.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

De renale klaring van zolmitriptan en alle metabolieten is verlaagd (7-8 maal) bij patiënten die in vergelijking met gezonde personen een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie hebben, ook al waren de AUCs van de moedermolecule en van de actieve metaboliet slechts licht verhoogd (16 % en 35 %, respectievelijk) met een toename van de halfwaardetijd met 1 uur tot 3-3,5 uur. Deze parameters vallen binnen de grenswaarden zoals waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

G*estoorde 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% bij patiënten met een ernstige leverziekte vergeleken met gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan de metabolieten, inclusief de actieve metaboliet, was verminderd. Voor de N-desmethylzolmitriptan actieve metaboliet, 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 gelijkaardig aan die bij gezonde jonge vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in studies met een eenmalige dosis en met herhaalde doses werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die voldoende hoger worden geacht dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

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

Er werden in carcinogeniteitsstudies bij de muis en de rat geen tumoren waargenomen, die relevant zijn voor het klinisch gebruik.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

anhydrisch lactose
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat (Type A)
magnesiumstearaat
hypromellose
macrogol (400 en 8000)
ijzeroxide (geel (E 172) - 2,5 mg tablet; rood (E 172) - 5 mg tablet)
titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten met 2,5 mg of 5 mg in blisterverpakking met: 3, 6, 12 of 18 tabletten
De blisterverpakking bestaat uit polyamide Al-PVC/Al.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
België

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

ZOMIG Oral-2,5: BE187424
ZOMIG Oral-5: BE187415

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

ZOMIG Oral 2,5: 27/10/1997
ZOMIG Oral-5: 27/10/1997

Datum van laatste verlenging: 7/11/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 2/12/2020
1
Q-xx