Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zolmitriptan STADA® 2,5 mg Schmelztabletten
Zolmitriptan STADA® 5 mg Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Zolmitriptan STADA® 2,5 mg
1 Schmelztablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

Zolmitriptan STADA® 5 mg
1 Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette

Runde, flache, weiße Schmelztablette mit abgeschrägten Kanten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete
Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Zur Behandlung eines Migräneanfalls wird eine Dosis von 2,5 mg Zolmitriptan empfohlen. Zolmitriptan STADA® sollte so früh wie möglich nach Beginn des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, ist aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.

Zur Einnahme der Schmelztablette ist keine Flüssigkeit erforderlich. Die Schmelztablette löst sich auf der Zunge auf und wird mit dem Speichel heruntergeschluckt. Diese Darreichungsform ist in Situationen angebracht, in denen keine Flüssigkeiten zur Verfügung stehen, oder um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die mit der Einnahme von Tabletten mit Flüssigkeit einhergehen können. Die Resorption von Zolmitriptan aus der Schmelztablette

kann jedoch verzögert sein, wodurch sich der Eintritt der Wirkung verzögern kann.

Falls die Symptome der Migräne innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Erweist sich eine zweite Dosis als erforderlich, sollte diese nicht innerhalb von 2 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden.

Falls ein Patient nicht auf die erste Dosis anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis während desselben Migräneanfalls von Nutzen sein wird.

Wenn ein Patient mit Dosen von 2,5 mg Zolmitriptan keine zufriedenstellende Linderung erreicht, könnten bei späteren Anfällen Dosen von 5 mg Zolmitriptan erwogen werden.

Die tägliche Gesamteinnahme sollte 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen von Zolmitriptan STADA® eingenommen werden.

Zolmitriptan STADA® ist nicht zur Migräneprophylaxe angezeigt.

Kinder und Jugendliche
Kinder (unter 12 Jahren)
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Kindern wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA® bei Kindern wird deshalb nicht empfohlen.

Jugendliche (von 12 bis 17 Jahren)
Die Wirksamkeit von Zolmitriptan wurde in einer Plazebo-kontrollierten klinischen Studie bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA® bei Jugendlichen wird deshalb nicht empfohlen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA® bei älteren Patienten wird deshalb nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Metabolisierung von Zolmitriptan vermindert (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird eine maximale Dosis von 5 mg innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >15 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Interaktionen, die eine Dosisanpassung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5)
Bei Patienten, die MAO-A-Hemmer einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei Patienten, die spezifische CYP-1A2-Hemmer wie Fluvoxamin und Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Art der Anwendung
Die Zolmitriptan STADA® Schmelztablette wird auf die Zunge gelegt, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel heruntergeschluckt wird.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Menthol-Aroma oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Mittelschwere oder schwere Hypertonie und unzureichend eingestellte leichte Hypertonie.
- Diese Substanzklasse (5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten) wird mit dem Auftreten von Spasmen der Koronargefäße in Verbindung gebracht. Infolgedessen wurden Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen von klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb darf Zolmitriptan STADA® nicht angewendet werden bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese oder mit ischämischer Herzerkrankung, Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder bei Patienten, bei denen Symptome beobachtet wurden, die denen einer koronaren Herzkrankheit gleichen.
- Gleichzeitige Anwendung von Zolmitriptan STADA® mit Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan oder anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese.
- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Zolmitriptan sollte nur nach eindeutiger Diagnosestellung einer Migräne angewendet werden. Wie bei anderen Akutbehandlungen der Migräne sollte vor der Behandlung der Kopfschmerzen bei Patienten, bei denen die Diagnose Migräne noch nicht gestellt wurde, oder bei Migränepatienten mit atypischen

Symptomen sichergestellt werden, dass andere potenziell schwerwiegende neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Zolmitriptan ist nicht zur Behandlung der hemiplegischen Migräne, der Basilarismigräne oder der ophthalmoplegischen Migräne indiziert. Bei mit 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten behandelten Patienten wurden Schlaganfälle und andere zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet. Es ist jedoch zu beachten, dass für Migränepatienten ohnehin ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse besteht.

Zolmitriptan sollte nicht bei Patienten mit symptomatischem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder mit Herzrhythmusstörungen angewendet werden, die mit anderen akzessorischen Leitungsbahnen in Zusammenhang stehen.

Wie bei anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurden in sehr seltenen Fällen Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkt berichtet. Zolmitriptan STADA® sollte Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung (z.B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Erbfaktoren) nicht ohne vorherige Untersuchung auf eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung verordnet werden (siehe Abschnitt 4.3). Besonders zu berücksichtigen sind hierbei postmenopausale Frauen und Männer über 40 Jahren mit diesen Risikofaktoren. Trotz dieser Untersuchungen wird möglicherweise nicht jeder Patient mit einer Herzerkrankung erkannt, und in sehr seltenen Fällen traten schwerwiegende kardiale Ereignisse bei Patienten ohne zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung auf.

Wie bei anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurde auch nach der Einnahme von Zolmitriptan über Schwere-, Druck- oder Engegefühl in der Herzgegend berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Treten im Brustbereich Schmerzen oder Symptome auf, die für eine ischämische Herzerkrankung sprechen, sollten keine weiteren Dosen von Zolmitriptan eingenommen werden, bevor eine angemessene medizinische Abklärung erfolgt ist.

Wie bei anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurde bei Patienten mit und ohne Hypertonie in der Anamnese über einen vorübergehenden Blutdruckanstieg berichtet. Sehr selten war dieser Blutdruckanstieg mit klinisch relevanten Ereignissen verbunden. Die für Zolmitriptan empfohlenen Dosen sollten nicht überschritten werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) wurde ein Serotonin-Syndrom (einschließlich

eines veränderten mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein.

Ist die gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird insbesondere zu Therapiebeginn, bei Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kopfschmerzen kann die längere Anwendung von Schmerzmitteln jeder Art diese verstärken. Falls ein solcher Fall eintritt oder vermutet wird, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden.

Bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich unter Kopfschmerzen leiden, sollte ein übermäßiger Gebrauch von Arzneimitteln in Betracht gezogen werden.

Zolmitriptan STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Schmelztablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien, die mit Coffein, Ergotamin, Dihydroergotamin, Paracetamol, Metoclopramid, Pizotifen, Fluoxetin, Rifampicin und Propranolol durchgeführt wurden, ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Zolmitriptan oder seines aktiven Metaboliten.

Ergebnisse von gesunden Personen lassen darauf schließen, dass es keine pharmakokinetischen oder klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Zolmitriptan und Ergotamin gibt. Es besteht jedoch theoretisch die Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Koronarspasmen und die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. Zolmitriptan sollte frühestens 24 Stunden nach Gabe ergotaminhaltiger Arzneimittel eingenommen werden. Umgekehrt sollten ergotaminhaltige Arzneimittel frühestens 6 Stunden nach der Einnahme von Zolmitriptan gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Anwendung von Moclobemid, einem spezifischen MAO-A-Hemmer, wurde ein leichter Anstieg (26%) der AUC von Zolmitriptan und ein 3-facher Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten gemessen. Für Patienten, die MAO-A-Hemmer einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen angewendet werden, wenn eine Dosis von mehr als 2-mal täglich 150 mg Moclobemid eingenommen wird.

Nach der Anwendung von Cimetidin, einem unspezifischen P450-Hemmer, waren die Halbwertszeit von Zolmitriptan um 44% und die AUC um 48% erhöht. Darüber hinaus waren Halbwertszeit und AUC des aktiven, N-desmethylierten Metaboliten (183C91) verdoppelt. Für Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird

als maximale Dosis 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Auf der Basis des gesamten Interaktionsprofils können Wechselwirkungen mit spezifischen Inhibitoren von CYP 1A2 nicht ausgeschlossen werden. Daher wird für Arzneimittel dieses Typs, wie Fluvoxamin und Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), dieselbe Dosisreduktion empfohlen.

Selegilin (ein MAO-B-Hemmer) und Fluoxetin (ein SSRI) zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Zolmitriptan. Es gab jedoch Berichte über Patienten, die nach Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome zeigten, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) ähnelten (siehe Abschnitt 4.4).

Wie auch andere 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung mit Zolmitriptan sollte eine gleichzeitige Gabe von anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten vermieden werden. Ebenso sollte die Gabe von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme anderer 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Auswertungen tierexperimenteller Studien ergaben keine Hinweise auf direkte teratogene Wirkungen. Studien zur Embryotoxizität wiesen jedoch auf eine mögliche unerwünschte Wirkung auf die embryonale Lebensfähigkeit hin. Die Anwendung von Zolmitriptan sollte daher nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Aus tierexperimentellen Studien geht hervor, dass Zolmitriptan bei laktierenden Tieren in die Muttermilch übertritt. Daten vom Menschen zum Übertritt in die Muttermilch liegen nicht vor. Bei der Anwendung von Zolmitriptan bei stillenden Müttern ist daher Vorsicht geboten. Um die Aufnahme von Zolmitriptan durch das Kind so gering wie möglich zu halten, sollte bis 24 Stunden nach der Einnahme von Zolmitriptan nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei psychomotorischen Tests an einer kleinen Gruppe gesunder Personen führte Zolmitriptan in Dosen von ≤20 mg zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Leistung. Da jedoch während des Migräneanfalls Schläfrigkeit und andere Symptome auftreten können, ist Vorsicht geboten bei

Patienten, die Arbeiten verrichten, die Geschicklichkeit erfordern (z.B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen
Mögliche Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, treten gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Schmelztabletten auf, sind auch nach wiederholter Einnahme nicht häufiger und bilden sich spontan zurück, ohne dass eine zusätzliche Behandlung erforderlich ist.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Zolmitriptan beobachtet:

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Abnormalitäten oder Störungen der Wahrnehmung, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Somnolenz, Wärmeempfinden
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Koronarspasmen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Leichter Blutdruckanstieg, vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdrucks
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie
	Sehr selten	Ischämie oder Infarkt (z.B. intestinale Ischämie, intestinaler Infarkt, Milzinfarkt), die sich als blutiger Durchfall oder Bauchschmerzen äußern können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, erhöhte Miktionsfrequenz
	Sehr selten	Erhöhter Harndrang

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie; Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen, Hals, Gliedmaßen oder Brust

Einige dieser Symptome können auch durch den Migräneanfall selbst hervorgerufen werden.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol-Aroma Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Bei Probanden wurde nach Einnahme einer Einzeldosis von 50 mg häufig über Sedierung berichtet.

Da die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan 2,5 bis 3 Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2), sollten Patienten, die eine Überdosis von Zolmitriptan STADA® Schmelztabletten eingenommen haben, mindestens über einen Zeitraum von 15 Stunden bzw. solange die Symptomatik fortbesteht, überwacht werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Zolmitriptan. In Fällen von schwerwiegender Intoxikation werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich des Freihaltens der Luftwege, Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung und Beatmung sowie Überwachung und Aufrechterhaltung des kardiovaskulären Systems.

Der Einfluss einer Hämodialyse und Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Zolmitriptan ist nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-5HT_1-Agonisten
ATC-Code: N02CC03

Wirkmechanismus
Zolmitriptan erwies sich als ein selektiver 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonist, der die Gefäßkontraktion vermittelt. Zolmitriptan hat eine hohe Affinität zu humanen rekombinanten 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Zolmitriptan hat keine signifikante Affinität zu oder pharmakologische Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptorsubtypen (5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4) oder adrenerge, histaminerge, muscarinerge oder dopaminerge Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen
In Tiermodellen verursacht die Gabe von Zolmitriptan eine Vasokonstriktion im Versorgungsbereich der Arteria carotis. Darüber hinaus lassen tierexperimentelle Studien vermuten, dass Zolmitriptan die Aktivität des Trigeminusnervs sowohl zentral als auch peripher durch Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden (calcitonin gene-related peptide [CGRP], vasoaktives intestinales Peptid [VIP] und Substanz P) unterbindet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien mit herkömmlichen Tabletten tritt die Wirkung innerhalb einer Stunde nach der Einnahme ein. Nach 2 bis 4 Stunden nimmt die Wirksamkeit gegen Kopfschmerzen und andere Migränesymptome wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit zu.

Zolmitriptan ist bei oraler Gabe als herkömmliche Tablette bei Migräne mit oder ohne Aura und bei Menstruations-assoziierter Migräne gleich wirksam. Es wurde nicht nachgewiesen, ob die Einnahme von Zolmitriptan als herkömmliche Tablette während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Zolmitriptan STADA® soll daher erst während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche
In einer kontrollierten klinischen Studie an 696 Jugendlichen mit Migräne konnte keine Überlegenheit von Zolmitriptan Tabletten in Dosen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg gegenüber Plazebo nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit wurde nicht bewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung von herkömmlichen Zolmitriptan Tabletten wird Zolmitriptan beim Menschen schnell und gut resorbiert (mindestens zu 64%). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit der Substanz beträgt ca. 40%. Der aktive Metabolit (der N-Desmethyl-Metabolit), der ebenfalls ein 5-$HT_{1B/1D}$-

Rezeptoragonist ist, erwies sich in Tiermodellen als 2- bis 6-mal wirksamer als Zolmitriptan.

Bei gesunden Personen, denen Einzeldosen von 2,5-50 mg Zolmitriptan verabreicht wurden, verhielten sich die AUC und C_{max} von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten, dem N-Desmethyl-Metaboliten, über diesen Bereich proportional zur Dosis. Die Resorption von Zolmitriptan erfolgt schnell. Bei gesunden Probanden werden 75% der c_{max} innerhalb einer Stunde erreicht. Danach bleibt die Plasmakonzentration von Zolmitriptan über einen Zeitraum von 4-5 Stunden auf etwa diesem Niveau. Die Resorption von Zolmitriptan wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine Kumulation von Zolmitriptan nach Mehrfachgabe.

Im Vergleich zu einer migränefreien Phase ist die Plasmakonzentration von Zolmitriptan und seinem Metaboliten während einer Migräne in den ersten 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels geringer, was auf eine verzögerte Resorption schließen lässt. Dies stimmt mit der während eines Migräneanfalls beobachteten verzögerten Magenentleerung überein.

Es wurde nachgewiesen, dass Zolmitriptan Schmelztabletten bioäquivalent mit den herkömmlichen Zolmitriptan Tabletten sind, sowohl in Bezug auf AUC und C_{max} von Zolmitriptan als auch hinsichtlich des aktiven Metaboliten 183C91. Ergebnisse einer klinischen Pharmakologiestudie zeigen, dass die Zeit bis zum Auftreten von t_{max} von Zolmitriptan bei den Schmelztabletten verlängert sein kann (zwischen 0,6 und 5 Stunden, Median 3 Stunden) im Vergleich zu den herkömmlichen Tabletten (zwischen 0,5 und 3 Stunden, Median 1,5 Stunden). Die t_{max} für den aktiven Metaboliten war bei beiden Formulierungen vergleichbar (Median 3 Stunden).

Biotransformation und Elimination
Zolmitriptan wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, gefolgt von einer anschließenden Elimination der Metaboliten mit dem Urin. Es gibt 3 Hauptmetabolite: Indolessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Urin), das N-Oxid- und das N-Desmethyl-Analogon. Von diesen Metaboliten ist nur der N-Desmethyl-Metabolit aktiv. Die Plasmakonzentration des N-Desmethyl-Metaboliten beträgt etwa die Hälfte von jener, die für Zolmitriptan gemessen wurde. Infolgedessen ist zu erwarten, dass er zur therapeutischen Wirksamkeit von Zolmitriptan STADA® beiträgt.

Über 60% einer oralen Einzeldosis werden mit dem Urin (überwiegend als Indolessigsäure-Metabolit) und ungefähr 30% werden hauptsächlich als unveränderte Substanz mit dem Stuhl ausgeschieden.

Nach intravenöser Anwendung beträgt die mittlere Gesamtplasmaclearance etwa 10 ml/min/kg, wovon ein Viertel auf die renale Clearance entfällt. Die renale Clearance ist größer als die glomeruläre Filtrationsrate, was auf eine renale tubuläre Sekretion schließen lässt. Das Verteilungsvolumen nach

intravenöser Anwendung beträgt 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und des N-Desmethyl-Metaboliten ist gering (etwa 25%). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan beträgt 2,5-3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich, was vermuten lässt, dass ihre Elimination vom Ausmaß ihrer Bildungsrate abhängt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist die renale Clearance von Zolmitriptan und allen seinen Metaboliten im Vergleich zu gesunden Personen um das 7- bis 8-Fache reduziert, wobei die AUC von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten nur geringfügig größer ist (16% bzw. 35%) und ein Anstieg der Halbwertszeit um eine Stunde auf 3-3,5 Stunden beobachtet wurde. Diese Parameter bewegen sich in dem Bereich, der auch bei gesunden Probanden gemessen wurde.

Eingeschränkte Leberfunktion
In einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan wurde gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden Probanden die Werte für AUC und C_{max} bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 94% bzw. 50% und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 226% bzw. 47% erhöht waren. Die Exposition durch die Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert. In Bezug auf den aktiven Metaboliten 183C91 waren die Werte für AUC und C_{max} bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 33% bzw. 44% und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 82% bzw. 90% verringert.

Ältere Patienten
Bei gesunden älteren Personen war die Pharmakokinetik von Zolmitriptan der bei gesunden jüngeren Probanden ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
In präklinischen Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden toxische Wirkungen nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen lagen.

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität zeigen, dass unter den Bedingungen der klinischen Anwendung keine genotoxischen Wirkungen von Zolmitriptan zu erwarten sind.

In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.

Wie andere 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wird auch Zolmitriptan an Melanin gebunden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mannitol (Ph. Eur.)
Maltodextrin
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Natriumhydrogencarbonat
Citronensäure
Hochdisperses Siliciumdioxid
Saccharin-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Menthol-Aroma (Maltodextrin, Levomenthol, Stärke, modifiziert (Mais))

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Zolmitriptan STADA® 2,5 mg
Originalpackung mit 2, 6 und 12 Schmelztabletten in Blisterpackungen oder mit 2x1, 6x1 und 12x1 Schmelztablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Zolmitriptan STADA® 5 mg
Originalpackung mit 3, 6 und 12 Schmelztabletten in Blisterpackungen oder mit 3x1, 6x1 und 12x1 Schmelztablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

Zolmitriptan STADA® 2,5 mg
78582.00.00

Zolmitriptan STADA® 5 mg
78633.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. März 2015

10. Stand der Information

Februar 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig