FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zolmitriptan HEXAL 2,5 mg Schmelztabletten
Zolmitriptan HEXAL 5 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zolmitriptan HEXAL 2,5 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Schmelztablette enthält bis zu 25 ng Sulfite und 2,5 mg Aspartam.

Zolmitriptan HEXAL 5 mg Schmelztabletten
Jede Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Schmelztablette enthält bis zu 50 ng Sulfite und 5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Zolmitriptan HEXAL 2,5 mg Schmelztabletten
Weiße, runde, flache Schmelztabletten mit der Prägung „ZMT 2.5“ auf einer Seite.

Zolmitriptan HEXAL 5 mg Schmelztabletten
Weiße, runde, flache Schmelztabletten mit der Prägung „ZMT 5“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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 mit einem Abstand von mindestens 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.

Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg Zolmitriptan keine zufriedenstellende Linderung erreicht wird, kann bei erneuten Anfällen die Einnahme einer 5 mg-Dosis von Zolmitriptan erwogen werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen von Zolmitriptan HEXAL eingenommen werden.

Zolmitriptan HEXAL ist nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.

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

Jugendliche (12-17 Jahre)
Die Wirksamkeit von Zolmitriptan wurde in einer placebokontrollierten Studie bei Patienten im Alter von 12-17 Jahren nicht belegt. Die Anwendung von Zolmitriptan wird deshalb bei Jugendlichen nicht empfohlen.

Patienten über 65 Jahre
Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahre wurden nicht belegt. Die Anwendung von Zolmitriptan HEXAL wird deshalb bei älteren Menschen nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance größer 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 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 CYP1A2-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
Zur Einnahme der Schmelztabletten 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere oder schwere Hypertonie sowie eine 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 koronarer Herzkrankheit von klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. Deshalb darf Zolmitriptan nicht bei Patienten angewendet werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder an koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina) oder arterieller Verschlusskrankheit leiden oder bei denen Symptome, die mit denen einer koronaren Herzkrankheit übereinstimmen, beobachtet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Zolmitriptan darf bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Vorgeschichte nicht angewendet werden.

Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die kleiner als 15 ml/min ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zolmitriptan sollte nur nach eindeutiger Diagnosestellung einer Migräne angewendet werden. Wie auch bei anderen Akutbehandlungen der Migräne sollte vor der Behandlung der Kopfschmerzen bei Patienten, bei denen die Diagnose Migräne noch nicht gestellt worden ist, oder bei Migränepatienten, die atypische Symptome aufweisen, sichergestellt werden, dass andere potentiell ernste neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Zolmitriptan ist nicht angezeigt zur Behandlung der hemiplegischen Migräne, der Basilarismigräne oder der ophthalmoplegischen Migräne. Bei Patienten, die mit 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über Schlaganfälle und andere zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet. Es sollte beachtet werden, dass für Migränepatienten ohnehin ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse besteht.

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

Wie auch bei anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurde in sehr seltenen Fällen über Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. Zolmitriptan sollte Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzkrankheit (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vererbung) nicht ohne vorherige Untersuchung auf eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung verordnet werden (siehe Abschnitt 4.3). Besonders berücksichtigt werden sollten hierbei postmenopausale Frauen und Männer über 40 Jahre 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 Herz-Kreislauf-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). Wenn Schmerzen im Brustbereich oder Symptome auftreten, die für eine ischämische Herzkrankheit sprechen, sollten keine weiteren Dosen von Zolmitriptan eingenommen werden, bevor nicht eine angemessene medizinische Abklärung erfolgt ist.

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

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

Ein Serotonin-Syndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein. Ist die gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, besonders zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).

Eine längere Anwendung von Schmerzmitteln jeder Art bei Kopfschmerzen kann diese verstärken. Wenn dieser Fall eintritt oder vermutet wird, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Ein übermäßiger Gebrauch von Medikamenten sollte bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, in Betracht gezogen werden.

Zolmitriptan HEXAL enthält Natrium, Sulfite und Aspartam
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Schmelztablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Sulfite können selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Brochospasmen hervorrufen.

Zolmitriptan HEXAL 2,5 mg Schmelztabletten
Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Aspartam in jeder Schmelztablette. Aspartam ist eine Quelle von Phenylalanin. Dieses Arzneimittel kann für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein.

Zolmitriptan HEXAL 5 mg Schmelztabletten
Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Aspartam in jeder Schmelztablette. Aspartam ist eine Quelle von Phenylalanin. Dieses Arzneimittel kann für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen, die mit Koffein, Ergotamin, Dihydroergotamin, Paracetamol, Metoclopramid, Pizotifen, Fluoxetin, Rifampicin und Propranolol durchgeführt wurden, erbrachten keine klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Zolmitriptan oder seines aktiven Metaboliten.

Ergebnisse von gesunden Personen lassen auf das Fehlen pharmakokinetischer oder klinisch relevanter Wechselwirkungen zwischen Zolmitriptan und Ergotamin schließen. Es besteht jedoch theoretisch die Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Koronarspasmen, sodass die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist. 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, wurden ein geringer Anstieg (26 %) der AUC für Zolmitriptan und ein 3-facher Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten gemessen. Für Patienten, die MAO-A-Hemmer einnehmen, wird daher eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen angewendet werden, wenn eine höhere Dosis als 2-mal täglich 150 mg Moclobemid eingenommen wird.

Nach der Anwendung von Cimetidin, einem unspezifischen P450-Inhibitor, waren die Halbwertszeit von Zolmitriptan um 44 % und die AUC um 48 % erhöht. Darüber hinaus waren Halbwertszeit und AUC des aktiven N-demethylierten Metaboliten (183C91) verdoppelt. Patienten, die Cimetidin einnehmen, werden als maximale Dosis 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Auf der Basis des gesamten Interaktionsprofils können Wechselwirkungen mit spezifischen Inhibitoren von CYP1A2 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-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome zeigten, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.4).

Wie auch andere 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten kann 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 Anwendung anderer 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit der Anwendung dieser Arzneimittel in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Auswertungen tierexperimenteller Untersuchungen geben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte. Aus Embryotoxizitätsuntersuchungen ergaben sich jedoch Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der embryonalen Lebensfähigkeit. Die Anwendung von Zolmitriptan sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fetus.

Stillzeit
Aus Untersuchungen an Tieren geht hervor, dass Zolmitriptan in die Muttermilch übertritt. Daten zum Übertritt in die Muttermilch beim Menschen liegen nicht vor. Deshalb sollte die Anwendung von Zolmitriptan bei stillenden Müttern mit Vorsicht erfolgen. 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 mit einer kleinen Gruppe gesunder Personen führten Zolmitriptandosen von bis zu 20 mg zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Leistung. Da Schläfrigkeit und andere Symptome während des Migräneanfalls auftreten können, ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Arbeiten verrichten, die Geschicklichkeit erfordern (z. B. Auto fahren oder das Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden nach der Einnahme von Zolmitriptan beobachtet:

Häufigkeit **Systemorganklassen**	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Abnormalitäten oder Störungen der Wahrnehmung, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Wärmeempfinden			
Herzerkrankungen	Palpitationen	Tachykardie		Myokardinfarkt, Angina pectoris, Koronarspasmen
Gefäßerkrankungen		leichter Blutdruckanstieg, vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdrucks		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie			Ischämie oder Infarkt (z. B. intestinale Ischämie, intestinaler Infarkt, Milzinfarkt), die sich als blutiger Durchfall oder Bauchschmerz äußern können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche, Myalgien			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz		überhöhter Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächegefühl, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen, Hals, Gliedmaßen oder Brust			

Ein Teil dieser Symptome kann auch durch den Migräneanfall selbst hervorgerufen 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 Tabletten 2,5-3 Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2), sollten Patienten, die eine Überdosis von Zolmitriptan 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 adäquater Oxygenierung und Ventilation sowie Überwachung und Aufrechterhaltung des kardiovaskulären Systems.

Der Einfluss von 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 selektiver Agonist des 5-HT$_{1B/1D}$-Rezeptors, der die Gefäßkontraktion vermittelt. Zolmitriptan hat eine hohe Affinität zu menschlichen rekombinanten 5-HT$_{1B}$- und 5-HT$_{1D}$-Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu 5-HT$_{1A}$-Rezeptoren. Zolmitriptan hat keine signifikante Affinität oder pharmakologische Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptor-Subtypen (5-HT$_2$, 5-HT$_3$, 5-HT$_4$) oder adrenerge, histaminerge, muskarinerge oder dopaminerge Rezeptoren.

Im Tiermodell verursacht die Anwendung von Zolmitriptan eine Vasokonstriktion im Versorgungsbereich der Arteria Carotis. Darüber hinaus legen tierexperimentelle Studien die Annahme nahe, dass Zolmitriptan die Aktivität des Trigeminusnervs, sowohl zentral als auch peripher, durch Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden (calcitonin gene related peptide [CGRP], vasoactive intestinal peptide [VIP] und Substanz P) unterbindet.

Klinische Wirksamkeit
In klinischen Untersuchungen mit herkömmlichen Zolmitriptan Tabletten tritt die Wirkung innerhalb 1 Stunde nach der Einnahme ein; nach 2-4 Stunden nimmt die Wirksamkeit gegen Kopfschmerzen und andere Migränesymptome wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit zu.

Herkömmliche Zolmitriptan Tabletten sind bei Migräne mit und ohne Aura und bei mit der Menstruation einhergehender Migräne gleichermaßen wirksam. Es ist nicht belegt, dass die Einnahme von herkömmlichen Zolmitriptan Tabletten während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb soll Zolmitriptan erst während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

In einer kontrollierten Studie bei 696 Jugendlichen mit Migräne konnte eine Überlegenheit von Zolmitriptan Tabletten in Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg gegenüber Placebo nicht belegt werden. Eine Wirksamkeit wurde nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Verabreichung der 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-Demethyl-Metabolit), der ebenfalls ein 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonist ist, erwies sich im Tiermodell als 2-6-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-Demethyl-Metaboliten, über diesen Bereich dosisproportional. Die Resorption von Zolmitriptan erfolgt schnell. Bei gesunden Probanden werden 75 % der C_{max} innerhalb 1 Stunde erreicht. Danach bleibt die Plasmakonzentration von Zolmitriptan auf etwa diesem Niveau über einen Zeitraum von 4-5 Stunden erhalten.

Die Zolmitriptan-Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine Kumulation von Zolmitriptan nach Mehrfachverabreichung.

Im Vergleich zu einer migränefreien Phase ist die Plasmakonzentration von Zolmitriptan und seines Metaboliten während einer Migräne in den ersten 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels geringer, was eine verzögerte Resorption nahe legt. Dies steht im Einklang mit der während des Migräneanfalls beobachteten verzögerten Magenentleerung.

Es wurde nachgewiesen, dass Zolmitriptan Schmelztabletten bioäquivalent mit den herkömmlichen 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).

Verteilung
Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Verabreichung beträgt 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und des N-Demethyl-Metaboliten ist niedrig (ca. 25 %).

Biotransformation
Zolmitriptan wird größtenteils in der Leber metabolisiert, gefolgt von einer anschließenden Ausscheidung der Metaboliten mit dem Harn. Es gibt 3 Hauptmetaboliten: Indolessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Urin), das N-Oxid und das N-Demethyl-Analogon. Von diesen Metaboliten ist nur der N-Demethyl-Metabolit aktiv. Die Plasmakonzentration des N-Demethyl-Metaboliten beträgt etwa die Hälfte dessen, was für Zolmitriptan gemessen wurde. Folglich ist zu erwarten, dass er zur therapeutischen Wirksamkeit von Zolmitriptan beiträgt.

Elimination
Über 60 % einer oralen Einzeldosis werden mit dem Urin (überwiegend als Indolessigsäure-Metabolit) und ca. 30 % größtenteils unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden.

Nach intravenöser Verabreichung 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 für eine renale tubuläre Sekretion spricht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan beträgt 2,5-3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich, was vermuten lässt, dass deren Elimination vom Ausmaß ihrer Bildungsrate abhängt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist die renale Clearance von Zolmitriptan und aller Metaboliten im Vergleich zu gesunden Personen um das 7-8-Fache reduziert, wobei die AUC von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten nur geringfügig größer ist (16 % bzw. 35 %), wobei ein Anstieg der Halbwertszeit um 1 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 Personen
Die Pharmakokinetik von Zolmitriptan bei gesunden älteren Personen war ähnlich der bei gesunden jüngeren Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden in Toxizitätsstudien nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über der Maximal-Exposition beim Menschen lagen.
Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität zeigen, dass unter den Bedingungen der klinischen Anwendung keine genotoxischen Wirkungen von Zolmitriptan zu erwarten sind.

In Karzinogenitätsstudien an Maus und an Ratte wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumoren gefunden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Crospovidon (Typ A)
Natriumhydrogencarbonat
Citronensäure
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Orangen-Aroma (enthält Natrium, Sulfite und Propylenglycol)
Aspartam (E 951)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Die Schmelztabletten sind in Aluminium/Aluminiumblisterpackungen gepackt und in einen Umkarton eingelegt.

Packungsgrößen:
3, 6 und 12 Schmelztabletten

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zolmitriptan HEXAL 2,5 mg Schmelztabletten
80216.00.00

Zolmitriptan HEXAL 5 mg Schmelztabletten
80217.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
08. Juli 2011

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
05. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig