Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Zolmitriptan dura 2,5 mg Schmelztabletten
Zolmitriptan dura 5 mg Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette

Zolmitriptan dura 2,5 mg Schmelztabletten
Weiße bis cremefarbene, flache, runde Schmelztabletten mit Schrägkante und einem Durchmesser von 6,5 mm. Auf einer Seite der Schmelztabletten ist „**M**“ eingeprägt und auf der anderen Seite „**ZT1**“.

Zolmitriptan dura 5 mg Schmelztabletten
Weiße bis cremefarbene, flache, runde Schmelztabletten mit Schrägkante und einem Durchmesser von 6,5 mm. Auf einer Seite der Schmelztabletten ist „**M**“ eingeprägt und auf der anderen Seite „**ZT3**“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zolmitriptan dura ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren und älter induziert zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

Zolmitriptan dura ist nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Zur Behandlung des Migräneanfalls wird eine Dosis von 2,5 mg Zolmitriptan empfohlen. Zolmitriptan sollte so früh wie möglich nach

Beginn des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, es 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 zufrieden stellende Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme von 5 mg Zolmitriptan erwogen werden. Auf Grund des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten. In einer kontrollierten klinischen Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass die 5 mg-Dosis der 2,5 mg-Dosis überlegen ist. Dennoch kann die 5 mg-Dosis für manche Patienten von Vorteil sein.

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

<u>Besondere Patientengruppen</u>
Patienten über 65 Jahre
Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahre wurden nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan dura wird deshalb bei älteren Menschen nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Der Metabolismus von Zolmitriptan ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mäßigen oder schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen 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 > 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.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren)

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan Schmelztabletten bei Kindern ab der Geburt bis < 12 Jahre sind nicht erwiesen. Die Anwendung von Zolmitriptan dura wird deshalb bei Kindern nicht empfohlen.

Jugendliche (12-17 Jahre)
Die Wirksamkeit von Zolmitriptan Schmelztabletten bei Kindern im Alter von 12 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Die zur Zeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, aber es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die Anwendung von Zolmitriptan dura wird deshalb bei Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

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

Die Folie der Blisterpackung soll entsprechend dem Aufdruck abgezogen werden (die Schmelztabletten dürfen nicht durch die Folie hindurchgedrückt werden). Die Zolmitriptan dura Tablette wird auf die Zunge gelegt, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel heruntergeschluckt wird.

4.3 Gegenanzeigen

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

Mittelschwere oder schwere Hypertonie sowie 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 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 < 15 ml/min.

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 potenziell 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 jedoch 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 kardialen 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.

Bei der kombinierten Anwendung von Triptanen und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) wurde über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Das Serotonin-Syndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand und eine Diagnose ist wahrscheinlich, wenn (in Gegenwart eines serotonergen Wirkstoffs) einer der folgenden Punkte beobachtet wird:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Erregung oder Schwitzen
- Tremor und Hyperreflexie
- Hypertonie und Körpertemperatur >38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus.

Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten wird empfohlen, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI erforderlich ist, insbesondere zu Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen (siehe Abschnitt 4.5). Ein Absetzen der serotonergen Medikamente führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Die Behandlung richtet sich nach Art und Schwere der Symptome.

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 Arzneimitteln sollte bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, in Betracht gezogen werden.

Es ist nicht belegt, dass die Einnahme der konventionellen oralen Tablettenform von Zolmitriptan während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb soll Zolmitriptan dura erst während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Aspartam pro Schmeltablette. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen, die mit Coffein, 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, 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 geringer Anstieg (26 %) der AUC für Zolmitriptan und ein dreifacher 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 (N-desmethylzolmitriptan) verdoppelt. 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-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 neuromuskulären Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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.

Wechselwirkugnsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels 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 Studien geht hervor, dass Zolmitriptan bei säugenden Tieren 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

Zolmitriptan hat keinen oder einen geringen Einfluss 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. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, sie treten gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme der Schmelztabletten auf, und 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 (≥ 1/1000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000), Sehr selten (< 1/10000).

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden nach der 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,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, 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 Bauchschmerz äußern können
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgien
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz
	Sehr selten	erhöhter Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwächegefühl, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen und Nacken, in den Gliedmaßen oder der Brust

Bestimmte Symptome können 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn (Website: http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Da die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan Schmelztabletten 2,5 bis 3 Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2), sollten Patienten, die eine Überdosis von Zolmitriptan 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: Analgetikum; Migränemittel; selektiver Serotonin $5HT_1$-Agonist
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, muscarinerge oder dopaminerge Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen
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 und Sicherheit
In klinischen Untersuchungen mit den herkömmlichen Zolmitriptan 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, oral verabreicht als herkömmliche Tabletten, ist bei Migräne mit und ohne Aura und bei mit der Menstruation einhergehender Migräne gleichermaßen wirksam. Es ist nicht belegt, dass die Einnahme von Zolmitriptan, oral verabreicht als herkömmliche Tabletten, während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb sollte Zolmitriptan dura 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 %.

Bei gesunden Personen, denen Einzeldosen von 2,5-50 mg Zolmitriptan verabreicht wurden, verhielten sich die AUC und C_{max} von Zolmitriptan und seines aktiven Metaboliten, dem N-Demethyl-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 auf etwa diesem Niveau über einen Zeitraum von 4-5 Stunden erhalten.

Die Resorption von Zolmitriptan wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Es gibt keinen Anhalt 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-Desmethyl-Metaboliten ist gering (ca. 25 %).

Biotransformation
Der Metabolismus von Zolmitriptan ist von CYP1A2 abhängig und des Metabolismus des aktiven Metaboliten N-Desmethylzolmitriptan erfolgt über das Monoaminoxidase A (MAOA)-Enzymsystem. 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. Der N-Demethyl-Metabolit ist ebenfalls ein 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonist und erwies sich im Tiermodell als

2-6-mal wirksamer als Zolmitriptan. 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
Zolmitriptan wird größtenteils in der Leber metabolisiert, gefolgt von einer anschließenden Ausscheidung der Metaboliten mit dem Harn. Über 60 % einer oralen Einzeldosis werden mit dem Urin (überwiegend als Indolessigsäure-Metabolit) und ca. 30 % werden 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 Eliminationshalbwertzeit von Zolmitriptan beträgt 2,5 bis 3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich und lassen darauf schließen, dass deren Elimination vom Ausmaß ihrer Bildungsrate abhängt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
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, obwohl die AUC von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten nur geringfügig größer ist (16 % bzw. 35 %); dabei wurde ein Anstieg der Halbwertszeit um eine Stunde auf 3-3,5 Stunden beobachtet. Diese Parameter bewegen sich in dem Bereich, der auch bei gesunden Probanden gemessen wurde.

Leberfunktionsstörung
Eine Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan ergab, dass die Werte für AUC bzw. C_{max} bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung um 94 % bzw. 50 % und bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung um 226 % bzw. 47 % im Vergleich zu gesunden Personen anstiegen. Die Belastung durch die Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert.
AUC und C_{max} des N-desmethylzolmitriptan-Metaboliten waren um 33 % und 44 % vermindert bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung sowie um 82 % und 90 % bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden Effekte nur bei Dosierungen beobachtet, die ausreichend über der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

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 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.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon (Typ A) (Ph. Eur.)
Crospovidon (Typ B) (Ph. Eur.)
Aspartam (E 951)
Mikrokristalline Cellulose
Guar (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Orangen-Aroma, 501.071/AP, Firmenich
(bestehend aus: Orangenaroma, Mais Maltodextrin, alpha-Tocopherol (E 307))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Flaschen: Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 100 Tagen verbrauchen.

Blisterpackungen im Beutel: Nach dem ersten Öffnen des Beutels innerhalb von 90 Tagen verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Blisterpackungen: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Flaschen: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Polyamid/Aluminium/PVC-Papier/Polyester/Aluminium/PVC-Abziehfolie, Packungsgrößen: 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 oder 48 Schmelztabletten oder perforierte Einzelblister, Packungsgrößen: 6 x 1 oder 12 x 1 oder 24 x 1 Schmelztablette
oder:
Blisterpackung aus Polyamid/Aluminium/PVC-Papier/Polyester/Aluminium/PVC-Abziehfolie, Packungsgrößen: 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 18, 20, 24 oder 48 Schmelztabletten oder perforierte Einzelblister, Packungsgrößen: 6 x 1 oder 12 x 1 oder 24 x 1 oder 48 x 1 Schmelztablette. Die Blister befinden sich in einem dreifach laminierten Beutel mit Silicagel-Trockenmittelbeuteln.
oder:
HDPE-Flaschen mit Kieselgel als Trocknungsmittel, Watte und einem weißem, opaken Deckel aus Polypropylen (PP).
Packungsgröße: 100 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer

Zolmitriptan dura 2,5 mg Schmelztabletten
80242.00.00

Zolmitriptan dura 5 mg Schmelztabletten
80243.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.08.2011
Datum der Verlängerung der Zulassung: 23.05.2016

10. Stand der Information

Oktober 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig