

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zolmitriptan-neuraxpharm 2,5 mg
Schmelztabletten

Zolmitriptan-neuraxpharm 5 mg
Schmelztabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter
Wirkung: Jede Schmelztablette enthält
0,90 mg Aspartam.

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 5 mg
Zolmitriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter
Wirkung: Jede Schmelztablette enthält
1,80 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weißer bis fast weißer, runder, flacher
Schmelztabletten mit abgeschrägten Kan-
ten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Akutbehandlung von Migränekopfschmer-
zen mit oder ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Zur Behandlung des Migräneanfalls wird
eine Dosis von 2,5 mg Zolmitriptan empfo-
hlen. Zolmitriptan-neuraxpharm sollte so früh
wie möglich nach Einsetzen des Migräne-
kopfschmerzes 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 Anspre-
chen auf das Arzneimittel wieder auf-
treten, 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. Wenn ein
Patient nicht auf die erste Dosis anspricht,
ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite
Dosis bei demselben Migräneanfall von
Nutzen ist.

Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis
von 2,5 mg keine zufriedenstellende Lin-
derung erreicht wird, könnte bei erneuten
Anfällen die Einnahme von 5 mg Zolmitrip-
tan-neuraxpharm erwogen werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte 10 mg nicht
überschreiten. Innerhalb von 24 Stun-
den sollten nicht mehr als 2 Dosen von
Zolmitriptan-neuraxpharm eingenommen
werden.

Zolmitriptan ist nicht zur Migräneprophy-
laxe geeignet.

Kinder (unter 12 Jahren):

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von
Zolmitriptan Tabletten bei Kindern wurden
nicht untersucht. Die Anwendung von

Zolmitriptan-neuraxpharm wird deshalb
bei Kindern nicht empfohlen.

Jugendliche (12 - 17 Jahre):

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan Table-
tten wurde in einer placebokontrollierten
Studie bei Patienten im Alter von 12 bis
17 Jahren nicht belegt. Die Anwendung von
Zolmitriptan-neuraxpharm wird deshalb bei
Jugendlichen nicht empfohlen.

Patienten über 65 Jahre:

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von
Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahre
wurden nicht untersucht. Die Anwendung
von Zolmitriptan-neuraxpharm wird deshalb
bei älteren Menschen nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter**Leberfunktion:**

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber-
funktion ist die Metabolisierung von Zolmi-
triptan vermindert (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit mittelschwerer oder
schwerer Einschränkung der Leberfunk-
tion wird eine maximale Dosis von 5 mg
innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Bei
Patienten mit leichter Einschränkung der
Leberfunktion ist jedoch keine Dosisanpas-
sung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter**Nierenfunktion:**

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clea-
rance > 15 ml/min ist keine Dosisanpas-
sung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3 und
Abschnitt 5.2).

**Interaktionen, die eine Dosisanpassung
erforderlich machen (siehe Abschnitt
4.5):**

Bei Patienten, die MAO-A-Hemmer einneh-
men, wird eine maximale Dosis von 5 mg
innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei Patienten, die Cimetidin einnehmen,
wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmi-
triptan innerhalb von 24 Stunden empfoh-
len.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Zur Einnahme der Schmelztablette ist keine
Flüssigkeit erforderlich. Die Schmelztab-
lette 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.

Öffnen Sie die Blisterpackung wie auf der
Folie gezeigt. Die Schmelztabletten dür-
fen nicht durch die Folie hindurchgedrückt
werden. Die Zolmitriptan-neuraxpharm
Schmelztablette wird auf die Zunge gelegt,

wo sie sich auflöst und mit dem Speichel
heruntergeschluckt wird.

4.3 Gegenanzeigen

Zolmitriptan-neuraxpharm ist kontraindi-
ziert bei 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}-Rezeptor-
agonisten) wird mit dem Auftreten von
Spasmen der Koronargefäße in Verbindung
gebracht. Infolgedessen wurden Patienten
mit koronarer Herzkrankheit von klinischen
Untersuchungen ausgeschlossen. Deshalb
darf Zolmitriptan-neuraxpharm nicht bei
Patienten angewendet werden, die einen
Myokardinfarkt hatten oder an koronarer
Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinz-
metal Angina) oder arterieller Verschluss-
krankheit leiden oder bei denen Symptome,
die mit denen einer koronaren Herzkrank-
heit übereinstimmen, beobachtet wurden.
Die gleichzeitige Anwendung von Zolmi-
triptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten
(einschließlich Methysergid), Sumatriptan,
Naratriptan und anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezep-
toragonisten ist kontraindiziert (siehe
Abschnitt 4.5).

Zolmitriptan darf bei Patienten mit Schlag-
anfall 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 ange-
wendet 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 Symp-
tome aufweisen, sichergestellt werden,
dass andere potenziell ernste neurologi-
sche Erkrankungen ausgeschlossen wer-
den. Zolmitriptan ist nicht angezeigt zur
Behandlung der hemiplegischen Migräne,
der Basilarismigräne oder der ophthalmo-
plegischen Migräne. Bei Patienten, die
mit 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten behan-
delt wurden, wurde über Schlaganfälle
und andere zerebrovaskuläre Ereignisse
berichtet. Es sollte jedoch beachtet wer-
den, 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 Zusam-
menhang stehen.

Wie auch bei anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptor-
agonisten wurde in sehr seltenen Fällen

über Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. Zolmitriptan-neuraxpharm 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 Herzkrankung 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 Serotoninsyndrom (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-neuraxpharm enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin und 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 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 P-450-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, 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 neuromuskulärer Störungen) glichen (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 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 jedwedes mögliche Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Zolmitriptan bei Tieren in die Muttermilch übertritt. Daten zum Übertritt von Zolmitriptan in die Muttermilch beim Menschen liegen nicht vor. Deshalb sollte die Anwendung von Zolmitriptan bei stillenden Müttern mit Vorsicht erfolgen. Die Exposition von Kindern sollte dadurch minimiert werden, dass für 24 Stunden nach der Einnahme von Zolmitriptan das Stillen vermieden wird.

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

Bei psychomotorischen Tests mit einer kleinen Gruppe gesunder Personen führten Zolmitriptan-Dosen 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, treten gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme 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 zu Grunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden nach der Einnahme von Zolmitriptan beobachtet. Die Nebenwirkungen sind inner-

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	Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie
	Sehr selten	Ischämie oder Infarkt (z. B. intestinale Ischämie, intestinaler Infarkt, Milzinfarkt), die sich als blutiger Durchfall oder Abdominalschmerz äußern können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgien
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz
	Sehr selten	Überhöhter Harndrang
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen und Hals, in den Gliedmaßen oder der Brust

halb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Zolmitriptan. In Fällen von schwerwiegender Intoxikation werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, ein-

schließlich 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-5HT₁-Rezeptoragonisten
ATC-Code: N02CC03

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-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) oder adrenerge, histaminerge, muscarinerge 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.

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.

Die herkömmlichen 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-neuraxpharm erst während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

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

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- 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 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 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).

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

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- bis 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 eine Stunde auf 3-3,5 Stunden beobachtet wurde. Diese Parameter bewegen sich in dem Bereich, der auch bei gesunden Probanden gemessen wurde.

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.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Wirkungen in Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Exposition beim Menschen lagen.

In oralen teratologischen Studien mit Zolmitriptan mit den maximal tolerierten Dosen von 1200 mg/kg/Tag (AUC 605 $\mu\text{g}/\text{ml}^*\text{h}$: entsprechend dem ca. 3700-fachen der AUC der täglichen Einnahme von 15 mg beim Menschen) und 30 mg/kg/Tag (AUC 4,9 $\mu\text{g}/\text{ml}^*\text{h}$: entsprechend dem ca. 30-fachen der AUC bei der täglichen Einnahme von 15 mg beim Menschen) an Ratten bzw. Kaninchen waren keine Anzeichen einer Teratogenität erkennbar.

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 Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Crospovidon Typ B
Calciumsilicat
Aspartam (E 951)
Orangen-Aroma (enthält Maltodextrin, arabisches Gummi und natürliche Aromastoffe / Aroma-Zubereitungen)
Erdbeeraroma (enthält Maltodextrin, Triethylcitrat, natürliche Aromastoffe / Aroma-Zubereitungen und Propylenglycol)
Citronensäure-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen

Packungen mit 2, 3, 4, 6 oder 12 (6 x 2) 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 ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200007.00.00
2200008.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.05.2018

10. STAND DER INFORMATION

05/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig