

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Schmelztabletten*  
*Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Schmelztabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 2,5 mg Schmelztablette enthält 17 mg Lactose-Monohydrat, 2 mg Aspartam, 0,5 bis 1 mg Saccharose und < 0,02 mg Sojalecithin.

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 34 mg Lactose-Monohydrat, 4 mg Aspartam, 1 bis 2 mg Saccharose und < 0,04 mg Sojalecithin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztabletten

*Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Schmelztabletten* sind weiße bis fast weiße, runde, flache Schmelztabletten mit Schrägkante. Auf einer Seite der Schmelztabletten ist „93“ und auf der anderen „8147“ eingepreßt.

*Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Schmelztabletten* sind weiße bis fast weiße, runde, flache Schmelztabletten mit Schrägkante. Auf einer Seite der Schmelztabletten ist „93“ und auf der anderen „8148“ eingepreßt.

**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 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, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme von *Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Schmelz-*

*tabletten* erwogen werden. Aufgrund häufigerer Nebenwirkungen ist in diesem Fall Vorsicht geboten. In einer kontrollierten klinischen Studie wurde keine Überlegenheit der 5 mg Dosis gegenüber der 2,5 mg Dosis nachgewiesen. Dennoch könnte eine Behandlung mit der 5 mg Dosis bei manchen Patienten von Nutzen sein.

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

Zolmitriptan ist nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.

**Ältere Patienten**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahren ist nicht nachgewiesen. Die Anwendung von *Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten* wird deshalb bei älteren Menschen nicht empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird jedoch eine maximale Dosis von 5 mg innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 15 ml/min ist keine Dosisanpassung 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 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.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht erwiesen, da keine Daten vorliegen. Die Anwendung von *Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten* wird deshalb bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

**Art der Anwendung**

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.

Die Folie der Bliesterpackung soll abgezogen werden (die Schmelztabletten dürfen nicht

durch die Folie hindurchgedrückt werden). Die Schmelztablette wird auf die Zunge gelegt, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel heruntergeschluckt wird.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

Mittelschwere oder schwere Hypertonie sowie unzureichend eingestellte leichte Hypertonie.

Diese Substanzklasse (5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten) wird mit dem Auftreten von Spasmen der Koronargefäße in Verbindung gebracht. Infolgedessen wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit von klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. Deshalb dürfen *Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten* nicht bei Patienten angewendet werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder an koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit leiden oder bei denen Symptome einer koronaren Herzkrankheit beobachtet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (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 sollten vor der Behandlung der Kopfschmerzen bei Patienten, bei denen die Diagnose Migräne noch nicht gestellt worden ist, oder bei Migränpatienten, die atypische Symptome aufweisen, 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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten behandelt wurden wurde über Schlaganfälle und andere zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet. Es sollte jedoch beachtet werden, dass für Migränpatienten 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 bei anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde in sehr seltenen Fällen über Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. *Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten* sollte Pa-

tienten 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 sowie 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<sub>1B/1D</sub>-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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde über vorübergehenden systemischen Blutdruckanstieg bei Patienten mit und ohne Bluthochdruck in der Vorgesichte 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. Die Diagnose von Kopfschmerzen wegen Medikamentenübergebrauchs 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 herkömmlicher, oral eingenommener Zolmitriptan-Tabletten während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb sollten **Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten** erst während der Kopf-

schmerzphase der Migräne eingenommen werden.

#### **Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen**

**Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten** enthalten Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

**Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten** enthalten unter anderem Sojalecithin. Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Zolmitriptan-ratiopharm® Schmelztabletten** enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich für Patienten mit Phenylketonurie sein.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Coffein, Ergotamin, Dihydroergotamin, Paracetamol, Metoclopramid, Pizotifen, Fluoxetin, Rifampicin und Propranolol 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. Zolmitriptan und Moclobemid 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. Bei Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 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 Zolmitriptan 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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Die Einnahme von anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Zolmitriptan sollte vermieden werden. Gleichfalls sollte die Einnahme von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme eines anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die Sicherheit der Anwendung von Zolmitriptan in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Auswertungen tierexperimenteller Untersuchungen lassen nicht auf direkte teratogene Effekte schließen. 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 am Tier geht hervor, dass Zolmitriptan bei Tieren in die Muttermilch übertritt. Daten vom Menschen zum Übertritt in die Muttermilch 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. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Mögliche Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, treten gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme der

Schmelztabletten auf, 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Folgende Nebenwirkungen wurden nach der Einnahme von Zolmitriptan beobachtet:

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Abnormalitäten oder Störungen der Wahrnehmung, Schwindel, 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-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Muskelschwäche, Myalgien

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Gelegentlich: Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz

Sehr selten: überhöhter Harndrang

#### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: allgemeine Asthenie, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen und Hals, in den Gliedmaßen oder der 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 Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 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 schwerwiegenden 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: Selektiver Serotonin (5-HT<sub>1</sub>)-Agonist

ATC-Klassifizierung: N02CC03

#### **Wirkmechanismus**

Zolmitriptan erwies sich als selektiver Agonist des 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptors, der die Gefäßkontraktion vermittelt. Zolmitriptan hat eine hohe Affinität zu menschlichen rekombinanten 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Zolmitriptan hat keine signifikante Affinität oder pharmakologische Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptor-Subtypen (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) 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.

#### **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 ist, bei Gabe der herkömmlichen Zolmitriptan-Tabletten, bei Migräne mit und ohne Aura und bei mit der Menstruation einhergehender Migräne gleichermaßen wirksam.

In einer kontrollierten Studie bei 696 Jugendlichen mit Migräne konnte eine Überlegenheit von Zolmitriptan-Tabletten in Stärken 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 Muttersubstanz beträgt ca. 40 %. Der aktive Metabolit (der N-Demethyl-Metabolit), der ebenfalls ein 5-HT<sub>1B/1D</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> innerhalb einer Stunde erreicht. Danach bleibt die Plasmakonzentration von Zolmitriptan auf etwa diesem Niveau über einen Zeitraum von 4–5 Stunden erhalten.

Die Zolmitriptanresorption 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<sub>max</sub> von Zolmitriptan als auch hinsichtlich des aktiven Metaboliten 183C91. Ergebnisse einer klinischen Pharmakologiestudie zeigen, dass die Zeit bis zum Auftreten von t<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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: Indoleessigsäure (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-ratiopharm® Schmelztabletten** beiträgt.



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

In einer Studie zur Prüfung der Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan wurde gezeigt, dass sich die AUC und  $C_{max}$  bei Patienten mit mäßigen Lebererkrankungen im Vergleich zu gesunden Personen um jeweils 94 % and 50 % und bei Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen um jeweils 226 % bzw. 47 % erhöht. Die Exposition gegenüber den Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert. Die AUC und  $C_{max}$  des Metaboliten 183C91 waren bei Patienten mit mäßigen Lebererkrankungen um jeweils 33 % und 44 % und bei schwerwiegenden Lebererkrankungen um jeweils 82 % und 90 % vermindert.

Die Plasmahalbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) von Zolmitriptan betrug bei gesunden Freiwilligen 4,7 Stunden, bei Patienten mit mäßiger Lebererkrankung 7,3 und bei schwerwiegender Lebererkrankung 12 Stunden. Die entsprechenden  $t_{1/2}$ -Werte für den Metaboliten 183C91 lagen bei jeweils 5,7 Stunden, 7,5 Stunden und 7,8 Stunden.

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 seinen Metaboliten im Vergleich zu gesunden Personen um das 7- bis 8fache reduziert, obwohl die AUC von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten nur geringfügig größer ist (16 % bzw. 35 %). Die Halbwertszeit steigt um eine Stunde auf 3 bis 3,5 Stunden. Diese Parameter bewegen sich in dem Bereich, der auch bei gesunden Probanden gemessen wurde.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden toxische Effekte nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über der maximalen therapeutischen Dosis 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 Studien zum tumorigenen Potenzial bei Mäusen und Ratten wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.

Wie andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wird auch Zolmitriptan an Melanin gebunden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Croscarmellose-Natrium  
Citronensäure  
Natriumhydrogencarbonat  
Aspartam (E 951)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Orangenaroma (bestehend aus: Saccharose, Maltodextrin, natürlichen Aromen, Sojalecithin, hochdisperses Siliciumdioxid)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3, 6 oder 12 Schmelztabletten in einer Blisterpackung aus Aluminium

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg  
Schmelztabletten*  
76904.00.00

*Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg  
Schmelztabletten*  
76905.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
7. April 2011

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
1. August 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt