

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten****Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten**Jede **Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtablette** enthält 2,5 mg Zolmitriptan**Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten**Jede **Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtablette** enthält 5 mg Zolmitriptan

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg FilmtablettenJede **Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtablette** enthält 91,46 mg Lactose-Monohydrat.**Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten**Jede **Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtablette** enthält 182,92 mg Lactose-Monohydrat, 0,007 mg Gelborange S (E 110) und 0,033 mg Allurarot (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe gelbe Filmtablette mit einseitiger Prägung „Z2.5“.

Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe pinkfarbene Filmtablette mit Prägung „93“ auf der einen und „8146“ auf der anderen 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 empfohlen. **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** sollten so früh wie möglich nach Beginn des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, sind 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. Durch die erhöhte Inzidenz an Nebenwirkungen ist Vorsicht angebracht. Die Überlegenheit der 5 mg Dosierung über die 2,5 mg Dosierung konnte in einer kontrollierten klinischen Studie nicht bewiesen werden. Dennoch könnten einige Patienten von der 5 mg Dosierung profitieren.

Die Tagesgesamtdosis sollte 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** eingenommen werden.**Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** sind nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.**Ältere Patienten**Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahre wurden nicht belegt. Die Anwendung von **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** 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 JugendlicheDie Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht erwiesen, da keine Daten vorliegen. Die Anwendung von **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** wird deshalb bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.**Art der Anwendung**

Die Filmtabletten sollten unzerkaut und mit Wasser eingenommen werden.

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 dürfen **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** 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, die mit denen einer koronaren Herzkrankheit übereinstimmen, beobachtet wurden.Die gleichzeitige Anwendung von Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5).

Zolmitriptan darf bei Patienten mit Schlaganfall (CVA) 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 Migränekranke, 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 Migränekranke 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-ratiopharm® Filmtabletten** sollten 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 zugrundeliegende 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 Herzerkrankung 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 Anstieg des systemischen Blutdrucks 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 wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) berichtet. Das Serotonin Syndrom ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand und kann folgende Anzeichen und Symptome einschließen: veränderter mentaler Zustand (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationslosigkeit) und /oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, besonders zu Therapiebeginn und bei einer Dosiserhöhung (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 von Zolmitriptan während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb sollen **Zolmitriptan-ratiopharm® Filmtabletten** erst während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Warnhinweise zu den sonstigen Bestandteilen

Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-

Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten enthalten außerdem die Farbstoffe Gelborange S (E 110) und Allurarot (E 129), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

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.

Daten 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. 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. 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 selektiver Serotonin-Reuptake-Hemmer [SSRI]) führten nicht zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Zolmi-

triptan. Dennoch gab es nach Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und Triptanen Berichte über Patienten mit Symptomen, die mit dem Serotoninsyndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) vereinbar waren (siehe Abschnitt 4.4). Wie auch andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Die Einnahme von anderen 5-HT_{1B/1D}-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_{1B/1D}-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 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 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 Filmtabletten auf, treten auch nach wiederholter Einnahme nicht häufiger auf und bilden sich spontan zurück, ohne dass eine zusätzliche Behandlung erforderlich ist.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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 der Harnwege

Gelegentlich: Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz
Sehr selten: überhöhter Harndrang

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächegefühl, 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 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 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: Selektive Serotonin (5-HT₁)-Agonisten
ATC-Klassifizierung: 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-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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Untersuchungen 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 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 Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg ge-

genüber Placebo nicht belegt werden. Eine Wirksamkeit wurde nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung 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_{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 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 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.

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® Filmtabletten** beiträgt. Über 60 % einer oralen Einzeldosis werden mit dem Urin (überwiegend als Indoleessigsäure-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 8fache 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.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Metabolisierung proportional zum Ausmaß der Leberfunktionsstörung vermindert. Bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung stiegen die Werte für AUC bzw. C_{max} im Vergleich zu gesunden Personen um 226 % bzw. 50 %, und die Halbwertszeit war bis zu 12 Stunden verlängert. Die Exposition gegenüber den Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur)
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry II gelb 85F92536 enthält:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur)
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry Pink YS 1-1543 enthält:
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80 [pflanzlich]
Allurarot (E 129)
Gelborange S (E 110)

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, 12 Filmtabletten in Al/Al Blisterpackungen.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

Zolmitriptan-ratiopharm® 2,5 mg Filmtabletten

71493.00.00

Zolmitriptan-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten

71494.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. November 2009
Datum der Verlängerung der Zulassung:
01. 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