

## **Fachinformation**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Schmelztabletten

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Schmelztabletten:

Eine Schmelztablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 2,0 mg Aspartam (E951).

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten:

Eine Schmelztablette enthält 5,0 mg Zolmitriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 4,0 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Schmelztabletten:

Weiß bis grauweiße runde Tabletten mit der Prägung ‚F7‘ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite (Durchmesser ungefähr 6,5 mm).

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten:

Weiß bis grauweiße runde Tabletten mit der Prägung ‚F11‘ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite (Durchmesser ungefähr 8 mm).

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zolmitriptan ist angezeigt bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter zur 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 Glenmark Schmelztabletten 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 zufriedenstellende Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme von Zolmitriptan 5 mg erwogen werden.

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

Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten sind nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.

### Kinder und Jugendliche

#### *Kinder (unter 12 Jahren)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan-Tabletten bei Kindern im Alter von der Geburt bis unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

#### *Jugendliche (12 - 17 Jahre)*

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten ist bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten bei Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten über 65 Jahren*

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahren wurden nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten wird deshalb bei älteren Menschen nicht empfohlen.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Metabolisierung von Zolmitriptan vermindert (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird eine maximale Dosis von 5 mg innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $> 15$  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.

### **Art der Anwendung**

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

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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber 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<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 darf Zolmitriptan nicht bei Patienten angewendet werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder an koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina) oder arterieller Verschlusskrankheit leiden oder bei denen Symptome, die mit denen einer koronaren Herzkrankheit übereinstimmen, beobachtet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-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<sub>1B/1D</sub>-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 akzessorischen Leitungsbahnen im Zusammenhang stehen.

Wie auch bei anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde in sehr seltenen Fällen über Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. Zolmitriptan 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<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 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.

Über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms wurde bei kombinierter Anwendung von Triptanen und serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und Serotoninnorepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), berichtet. Ein Serotonin-Syndrom ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand und ist wahrscheinlich, wenn (in Gegenwart eines serotonergen Wirkstoffs) eines der folgenden Symptome beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 ° C und induzierbarer oder okulärer Klonus.

Eine sorgfältige Beobachtung des Patienten wird empfohlen, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten und einem SSRI oder SNRI erforderlich ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt üblicherweise zu einer raschen Besserung. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab.

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 Glenmark 2,5 mg Schmelztabletten enthalten 2,0 mg Aspartam pro 2,5 mg Schmelztablette.  
Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten enthalten 4,0 mg Aspartam pro 5 mg Schmelztablette.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Patienten mit Phenylketonurie sollten darüber informiert werden, dass Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten Phenylalanin (einen Bestandteil von Aspartam) enthalten.

Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

#### **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 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 CYP1A2 nicht ausgeschlossen werden. Daher wird für Arzneimittel dieses Typs, wie Fluvoxamin und Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), dieselbe Dosisreduktion empfohlen.

Selegilin (ein MAO-B-Hemmer) und Fluoxetin (ein SSRI) zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Zolmitriptan. Es gab jedoch Berichte über Patienten, die nach Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome zeigten, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und 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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern. Innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung mit Zolmitriptan sollte eine gleichzeitige Gabe von anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden. Ebenso sollte die Gabe von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme anderer 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 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 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**

Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten haben keinen oder einen zu vernachlässigenden 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, 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 ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

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, 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 Knochenerkrankungen     | Häufig       | Muskelschwäche, Myalgien                                                                                                                               |
| Erkrankungen der Nieren und 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 Medizinprodukte, 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 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 oder 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-Code: 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.

#### 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 Studien mit 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 Migräne mit und ohne Aura und bei mit der Menstruation einhergehender Migräne gleichermaßen wirksam. Es ist nicht belegt, dass die Einnahme von Zolmitriptan während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert. Deshalb sollten Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten 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 herkömmlicher 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 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 nahelegt. 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 N-Desmethylzolmitriptan. 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 Anwendung beträgt 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und des N-Demethyl-Metaboliten ist gering (ca. 25 %).

### Biotransformation

Der Metabolismus von Zolmitriptan ist abhängig von CYP1A2 und der Metabolismus des aktiven Metaboliten N-Desmethylzolmitriptan erfolgt über das Monoaminoxidase A Enzymsystem (MAOA).

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<sub>1B/1D</sub>-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 Glenmark Schmelztabletten beiträgt.

### Elimination

Zolmitriptan wird größtenteils in der Leber metabolisiert, gefolgt von einer anschließenden Ausscheidung der Metaboliten mit dem Urin. 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 Anwendung beträgt die mittlere Gesamtplasmaclearance etwa 10 ml/min/kg, wovon ein Viertel auf die renale Clearance entfällt. Die renale Clearance ist größer als die glomeruläre Filtrationsrate, was für eine renale tubuläre Sekretion spricht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan beträgt

2,5 - 3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich, was vermuten lässt, dass deren Elimination vom Ausmaß ihrer Bildungsrate abhängt.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist die renale Clearance von Zolmitriptan und aller Metaboliten im Vergleich zu gesunden Personen um das 7 - 8-Fache reduziert, wobei die AUC von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten nur geringfügig größer ist (16 % bzw. 35 %), wobei ein Anstieg der Halbwertszeit um eine Stunde auf 3 - 3,5 Stunden beobachtet wurde. Diese Parameter bewegen sich in dem Bereich, der auch bei gesunden Probanden gemessen wurde.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan wurde gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden Probanden die Werte für AUC und  $C_{\max}$  bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 94 % bzw. 50 % und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 226 % bzw. 47 % erhöht waren. Die Exposition durch die Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert. In Bezug auf den aktiven Metaboliten N-Desmethylzolmitriptan waren die Werte für AUC und  $C_{\max}$  bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 33 % bzw. 44 % und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 82 % bzw. 90 % verringert.

#### Ältere Patienten

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die als hinreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend angesehen werden. Das deutet auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin.

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 Langzeitstudien zum tumorigenen Potenzial an Maus und an Ratte 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**

Mannitol (E421) (Ph.Eur)

Mikrokristalline Cellulose

Crospovidon (Typ A)

Aspartam (E951)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Pfefferminzaroma (enthält natürliche Aromastoffe und modifizierte Lebensmittelstärke E1450)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-abziehbare Blisterpackung in Kartons, die 2, 3, 4, 5, 6, 12 und 18 Schmelztabletten enthalten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Zolmitriptan Glenmark 2,5 mg Schmelztabletten  
75039.00.00

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten  
75040.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.02.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29.06.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig