

# Fachinformation

## 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 0,90 mg Aspartam (E 951) und 0,82 mg Maltodextrin aus Mais (enthält Glucose).

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 1,80 mg Aspartam (E 951) und 1,63 mg Maltodextrin aus Mais (enthält Glucose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß bis fast weiß, runde, flache Schmelztabletten mit abgeschrägten Kanten.

## 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-neuraxpharm sollte so früh wie möglich nach Einsetzen des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, es ist aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.

Falls die Symptome der Migräne innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Erweist sich eine zweite Dosis als erforderlich, sollte diese mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden. 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 Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme von 5 mg Zolmitriptan-neuraxpharm erwogen werden.

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

Zolmitriptan ist nicht zur Migräneprophylaxe 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 Tabletten 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 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 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*

#### *Zum Einnehmen*

Zur Einnahme der Schmelztablette ist keine Flüssigkeit erforderlich. Die Schmelztablette löst sich auf der Zunge auf und wird mit dem Speichel heruntergeschluckt. Diese Darreichungsform ist in Situationen angebracht, in denen keine Flüssigkeiten zur Verfügung stehen oder um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die mit der Einnahme von Tabletten mit Flüssigkeit einhergehen können. Die Resorption von Zolmitriptan aus 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 dürfen 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 kontraindiziert 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<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-neuraxpharm 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 Migränapatienten, 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 Migränapatienten 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-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 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 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 neuromuskulären 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.

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

Dieses Arzneimittel enthält Glucose. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zolmitriptan-neuraxpharm nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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 neuromuskulären Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

## **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 jedes 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 innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

| 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 und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig       | 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 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 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, 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-5HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten

*ATC-Code:* N02CC03

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.

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<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 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<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: 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 µg/ml\*h: entsprechend dem ca. 3700-fachen der AUC der täglichen Einnahme von 15 mg beim Menschen) und 30 mg/kg/Tag (AUC 4,9 µg/ml\*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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten bindet auch Zolmitriptan an Melanin.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)

Crospovidon Typ B (E 1202)

Calciumsilicat (E 552)

Aspartam (E 951)

Orangen-Aroma (enthält Maltodextrin aus Mais, arabisches Gummi (E 414) und natürliche Aromastoffe / Aroma-Zubereitungen)

Erdbeeraroma (enthält Maltodextrin aus Mais, Triethylcitrat (E 1505), natürliche Aromastoffe / Aroma-Zubereitungen und Propylenglycol (E 1520))

Citronensäure-Monohydrat (E 330)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

## **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 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**

11/2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig