

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zolmitriptan STADA 2,5 mg Schmelztabletten

Zolmitriptan STADA 5 mg Schmelztabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Zolmitriptan

*Zolmitriptan STADA 2,5 mg*

1 Schmelztablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

*Zolmitriptan STADA 5 mg*

1 Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Zolmitriptan STADA Schmelztabletten sind runde, flache, weiße Tabletten mit abgeschrägten Kanten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zolmitriptan STADA Schmelztabletten zur Behandlung eines Migräneanfalls beträgt 2,5 mg. Es ist ratsam, Zolmitriptan STADA so früh wie möglich nach Beginn des Migränekopfschmerzes einzunehmen, es wirkt jedoch auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.

Die Schmelztabletten müssen nicht mit Wasser eingenommen werden. Die Tablette löst sich auf der Zunge auf und wird mit dem Speichel geschluckt. Diese Darreichungsform kann in Situationen verwendet werden, wenn kein Wasser verfügbar ist, oder um Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst durch eine Tabletteneinnahme, zu vermeiden. Die Absorption von Zolmitriptan aus der Schmelztablette kann verzögert eintreten, wodurch auch die Wirkung verzögert eintritt.

Sollten die Symptome der Migräne innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Ist eine zweite Dosis erforderlich, sollte diese frühestens 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 2,5 mg-Dosen keine zufriedenstellende Linderung erreicht wird, können für Folgeattacken 5 mg-Dosen Zolmitriptan STADA eingenommen werden.

Die eingenommene Gesamtmenge pro Tag darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden dürfen nicht mehr als 2 Dosen von Zolmitriptan STADA eingenommen werden.

Zolmitriptan STADA ist nicht zur Migräneprophylaxe indiziert.

### Pädiatrische Population

#### Kinder (unter 12 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Kindern wurden nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA wird deshalb bei Kindern nicht empfohlen.

#### Anwendung bei Jugendlichen (12 - 17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie bei Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren nicht belegt. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA wird deshalb bei Jugendlichen nicht empfohlen.

#### Patienten über 65 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen über 65 Jahren ist nicht belegt. Die Anwendung von Zolmitriptan STADA wird deshalb bei älteren Patienten nicht empfohlen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist der Metabolismus von Zolmitriptan verringert (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit moderat oder schwer eingeschränkter Leberfunktion wird eine Maximaldosis von 5mg innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Es ist jedoch keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 15 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

#### Wechselwirkungen, 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.

Eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden wird bei Patienten empfohlen, die Cimetidin einnehmen.

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

### **Art der Anwendung**

Die Zolmitriptan STADA Schmelztablette ist auf die Zunge zu legen, wo sie sich auflöst und mit Speichel geschluckt wird.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Menthol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Mittelschwere oder schwere Hypertonie und unzureichend eingestellte leichte Hypertonie
- Diese Substanzklasse (5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten) wird mit dem Auftreten von Spasmen der Koronargefäße in Verbindung gebracht, daher wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit von klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten mit Zolmitriptan ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)
- Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden.
- Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zolmitriptan sollte nur bei gesicherter Diagnose einer Migräne eingesetzt werden. Andere potentiell ernste neurologische Störungen müssen wie bei anderen akuten Migränetherapien vor der Behandlung von Kopfschmerzen bei Patienten, die bisher noch nicht als Migränepatienten diagnostiziert wurden, oder bei Patienten mit Migräne, die atypische Symptome zeigen, ausgeschlossen werden.

Zolmitriptan ist für die Anwendung bei hemiplegischer, basilärer bzw. ophthalmoplegischer Migräne nicht indiziert. Schlaganfall und andere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die mit 5HT<sub>1B/1D</sub> - Agonisten behandelt wurden. Es soll beachtet werden, dass bei Migränepatienten ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse bestehen kann.

Zolmitriptan sollte nicht an Patienten mit symptomatischem Wolff-Parkinson-White Syndrom oder Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit anderen akzessorischen kardialen Leitungsbahnen verabreicht werden.

In sehr seltenen Fällen wurden wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub> -Agonisten Koronar-Vasospasmus, Angina pectoris und Myokardinfarkt berichtet. Zolmitriptan darf nicht

ohne vorherige Abklärung einer bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankung (siehe Abschnitt 4.3) bei Patienten eingesetzt werden, bei denen Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung bestehen (z. B. Rauchen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Erbfaktoren). Besondere Vorsicht ist geboten bei postmenopausalen Frauen und Männern über 40 Jahren mit den genannten Risikofaktoren. Möglicherweise werden jedoch bei diesen Untersuchungen nicht alle Patienten mit Herzerkrankungen erkannt und in sehr seltenen Fällen gab es schwerwiegende kardiale Ereignisse auch bei Patienten ohne zugrundeliegende Herzerkrankung.

Wie auch bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wurde nach der Verabreichung von Zolmitriptan über präkordiales Schwere-, Druck- oder Engegefühl (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Wenn Brustschmerzen oder Symptome auftreten, die für eine ischämische Herzerkrankung sprechen, muss vor der Einnahme weiterer Dosen von Zolmitriptan eine entsprechende Abklärung vorgenommen werden.

Wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten wurde bei Patienten mit und ohne Bluthochdruck in der Anamnese eine vorübergehende Erhöhung des systemischen Blutdrucks berichtet. Sehr selten wurden solche Blutdrucksteigerungen mit signifikanten klinischen Ereignissen in Zusammenhang gebracht. Die für Zolmitriptan empfohlenen Dosen sollten nicht überschritten werden.

Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei gleichzeitiger Einnahme von Triptanen und pflanzlichen Produkten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Ein Serotoninsyndrom (einschließlich eines veränderten Geisteszustandes, autonome Instabilität und neuromuskuläre Störungen) wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (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).

Die längerfristige Einnahme jeder Art von Schmerzmitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen kann zu einer Verschlechterung der Kopfschmerzen führen. Ist eine solche Situation bekannt oder besteht der Verdacht darauf, muss ein Arzt/eine Ärztin aufgesucht und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von arzneimittel-induzierten Kopfschmerzen sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten, die häufige bis tägliche Kopfschmerzen trotz (oder auf Grund von) regelmäßiger Einnahme von Kopfschmerzmedikamenten haben.

Besonderer Bestandteil

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

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

Interaktionsstudien wurden mit Koffein, Ergotamin, Dihydroergotamin, Paracetamol, Metoclopramid, Pizotifen, Fluoxetin, Rifampicin und Propranolol durchgeführt und

zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zolmitriptan oder seines aktiven Metaboliten.

Daten von gesunden Personen sprechen dafür, dass es keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Zolmitriptan und Ergotamin gibt. Da jedoch die theoretische Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Koronargefäßspasmen besteht, ist die gleichzeitige Gabe kontraindiziert. Es wird empfohlen, mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung ergotaminhaltiger Zubereitungen zu warten, bevor Zolmitriptan gegeben wird. Umgekehrt wird empfohlen, mindestens 6 Stunden nach der Gabe von Zolmitriptan zu warten, bevor ein ergotaminhaltiges Produkt gegeben wird (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Verabreichung von Moclobemid, einem spezifischen MAO-A-Hemmer, kam es zu einem leichten Anstieg (26%) der AUC für Zolmitriptan und zu einem dreifachen Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten. Daher wird bei Patienten, die einen MAO-A-Hemmer nehmen, eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Zolmitriptan sollte nicht gemeinsam mit Moclobemid gegeben werden, wenn höhere Moclobemiddosen als 2 x täglich 150 mg angewendet werden.

Nach der Verabreichung von Cimetidin, einem allgemeinen P450 Inhibitor, wurde die Halbwertszeit von Zolmitriptan um 44% und die AUC um 48% erhöht. Zusätzlich wurden die Halbwertszeit und AUC des aktiven N-Demethylmetaboliten (183C91) verdoppelt. Eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden wird bei Patienten, die Cimetidin nehmen, empfohlen. Basierend auf dem Interaktionsprofil kann eine Interaktion mit spezifischen Inhibitoren von CYP 1A2 nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die gleiche Dosisreduktion für Verbindungen dieser Art, wie Fluvoxamin und Chinolonderivate (z.B. Ciprofloxacin) 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 eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI) oder eines Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmers (SNRI) und eines Triptans Symptome zeigten, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich Veränderungen des Geisteszustandes, autonome Instabilität und neuromuskuläre Störungen) glichen (siehe. Abschnitt 4.4)

Wie andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Eine gleichzeitige Verabreichung von anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten während der ersten 24 Stunden der Zolmitriptan-Behandlung sollte vermieden werden. Gleichmaßen sollte eine Verabreichung von Zolmitriptan innerhalb der ersten 24 Stunden einer Behandlung mit anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden.

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

##### *Schwangerschaft*

Die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte. Einige Daten von Embryotoxizitätsstudien sprechen jedoch für

eine negative Beeinflussung der Lebensfähigkeit des Embryos. Zolmitriptan sollte nur dann verwendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus übersteigt.

#### *Stillzeit*

Untersuchungen haben gezeigt, dass Zolmitriptan bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Es gibt keine Daten über den Übergang von Zolmitriptan in die Muttermilch beim Menschen. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Zolmitriptan stillenden Frauen verabreicht wird. Um das Risiko für den Säugling so gering wie möglich zu halten, sollte nach der Einnahme von Zolmitriptan 24 Stunden nicht gestillt werden.

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

Bei einer kleinen Gruppe von gesunden Freiwilligen kam es zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei psychomotorischen Tests mit Dosen von bis zu 20 mg Zolmitriptan. Vorsicht ist geboten bei gewissen Tätigkeiten, die Reaktionsvermögen erfordern (etwa bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen), da es während einer Migräneattacke zu Schläfrigkeit und anderen Symptomen kommen kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Mögliche Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, treten innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme auf, werden nach wiederholter Einnahme nicht häufiger und klingen spontan ohne zusätzliche Behandlung wieder ab.

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wurde wie folgt eingeteilt: 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  $< 1/1000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Über folgende Nebenwirkungen wurde nach der Verabreichung von Zolmitriptan berichtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Störungen oder Beeinträchtigung von Sinneseindrücken, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Wärmegefühl
Herzerkrankungen	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Palpitationen Tachykardie Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Koronare Vasospasmen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Leichter Anstieg des Blutdruckes, Vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdruckes
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie

	Sehr selten	Ischämie oder Infarkt (z.B. Darmischämie, Darminfarkt, Milzinfarkt), die sich als blutige Diarrhoe oder Abdominalschmerzen ankündigen können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, erhöhte Miktionsfrequenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten Häufig	Harndrang Asthenie, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl im Hals- und Nackenbereich, den Gliedmaßen oder der Brust

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

Bei Freiwilligen wurde nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg häufig Sedierung beobachtet.

Die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan beträgt 2,5 bis 3 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte eine Überwachung von Patienten nach einer Überdosierung mit Zolmitriptan mindestens 15 Stunden bzw. solange erfolgen, wie die Symptomatik besteht.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Zolmitriptan. In Fällen von schwerwiegender Intoxikation werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich Offenhalten der Atemwege, Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Atemfunktion sowie Überwachung und Aufrechterhaltung des Kreislaufs.

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>-Agonisten

ATC-Code: N02CC03

### Wirkmechanismus

Es wurde nachgewiesen, dass Zolmitriptan ein selektiver Agonist für die 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren, die die Gefäßkontraktion vermitteln, ist. Zolmitriptan weist eine hohe Affinität zu rekombinanten humanen 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren sowie eine schwache 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Affinität auf. Zolmitriptan zeigt keine signifikante Affinität oder pharmakologische Aktivität an anderen 5-HT Rezeptor-Subtypen (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) bzw. an adrenergen Rezeptoren, Histamin- und Muskarinrezeptoren sowie dopaminergen Rezeptoren.

### Pharmakokinetische Zusammenhänge

In Tiermodellen verursacht die Verabreichung von Zolmitriptan eine Vasokonstriktion im Karotiskreislauf. Außerdem deuten Tierversuche darauf hin, dass Zolmitriptan die zentrale und periphere Trigeminusaktivität hemmt, wobei es zu einer Hemmung der Neuropeptidfreisetzung (des „calcitonin gene related peptide“ (CGRP), des „vasoactive intestinal peptide“ (VIP) und der Substanz P) kommt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien ist der Eintritt der Wirkung innerhalb einer Stunde erkennbar, mit steigender Wirkung zwischen 2 und 4 Stunden bezüglich Kopfschmerz und anderer Symptome der Migräne wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit.

Wird Zolmitriptan in Form von herkömmlichen oralen Tabletten verabreicht, zeigt es eine verlässliche Wirksamkeit bei Migräne mit oder ohne Aura und bei Migräne im Zusammenhang mit der Menstruation. Wird Zolmitriptan während der Aura genommen, kann es die Migräneattacke nicht verhindern. Aus diesem Grund sollte Zolmitriptan während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

### Pädiatrische Population

Eine kontrollierte klinische Studie mit 696 Jugendlichen mit Migräne konnte keine Überlegenheit von Zolmitriptan Tabletten in Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg gegenüber Placebo belegen. Es wurde keine Wirksamkeit gezeigt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Absorption

Zolmitriptan wird nach oraler Verabreichung beim Menschen rasch und gut resorbiert (mindestens 64%). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit der Substanz beträgt ca. 40%. Es gibt einen aktiven Metaboliten (den N-Demethylmetaboliten), der ebenfalls ein 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonist ist und sich in Tierversuchen 2 – 6 mal wirksamer als Zolmitriptan erwies.

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-Demethylmetaboliten, über diesen Bereich proportional zur Dosis. Die Resorption von Zolmitriptan erfolgt rasch. Bei Probanden werden innerhalb einer Stunde 75% der C<sub>max</sub> erreicht und danach bleibt die Plasmakonzentration von Zolmitriptan für 4 bis 5 Stunden nach Einnahme auf ungefähr diesem Niveau erhalten. Die Zolmitriptan-Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Es gab keine Hinweise auf eine Kumulation nach wiederholter Verabreichung von Zolmitriptan.

Die Plasmakonzentrationen von Zolmitriptan und seinen Metaboliten sind in den ersten 4 Stunden nach der Arzneimittelverabreichung während einer Migräne niedriger als in einer Migräne-freien Phase, was auf eine verzögerte Resorption entsprechend der reduzierten Magenentleerungsrate hinweist, die während eines Migräneanfalls zu beobachten ist.

Zolmitriptan STADA erwies sich im Vergleich zur herkömmlichen Tablette als bioäquivalent hinsichtlich der AUC und  $C_{max}$  für Zolmitriptan und seinen aktiven Metaboliten 183C91. Klinisch-pharmakologische Daten zeigen, dass die  $t_{max}$  für Zolmitriptan für die Schmelztablette später erreicht werden kann (Bereich 0,6 bis 5 Stunden, Median 3 Stunden) im Vergleich zur herkömmlichen Tablette (Bereich 0,5 bis 3 Stunden, Median 1,5 Stunden). Die  $t_{max}$  für den aktiven Metaboliten war für beide Darreichungsformen ähnlich (Median 3 Stunden).

### Biotransformation und Elimination

Zolmitriptan wird weitgehend in der Leber metabolisiert und seine Metaboliten werden im Harn ausgeschieden. Es gibt drei Hauptmetaboliten: Die Indolylessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Harn), die N-Oxid- und N-Demethyl-Analoga. Der N-Demethylmetabolit ist aktiv, die anderen jedoch nicht. Die Plasmakonzentrationen des N-Demethylmetaboliten sind etwa halb so hoch wie jene der Muttersubstanz; es ist daher zu erwarten, dass er zur therapeutischen Wirkung von Zolmitriptan beiträgt. Über 60% einer oralen Einzeldosis werden mit dem Harn (hauptsächlich als Indolylessigsäuremetabolit) und ca. 30% mit dem Stuhl, größtenteils unverändert ausgeschieden.

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die mittlere Gesamtplasmaclearance ca. 10 ml/min/kg, wovon ein Viertel auf die renale Clearance entfällt. Die renale Clearance ist größer als die glomeruläre Filtrationsrate, was auf eine renale tubuläre Ausscheidung hinweist. Das Verteilungsvolumen beträgt nach der intravenösen Verabreichung 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und des N-Demethylmetaboliten ist gering (ca. 25%). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan liegt bei 2,5 bis 3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich, was vermuten lässt, dass ihre Elimination durch die Bildungsrate limitiert ist.

### Besondere Populationen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die renale Clearance von Zolmitriptan und allen seinen Metaboliten war bei mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu gesunden Personen um das 7 bis 8-fache reduziert mit einer Zunahme der Halbwertszeit um 1 Stunde auf 3 – 3,5 Stunden, obwohl die AUC des Wirkstoffes und des aktiven Metaboliten nur geringfügig höher waren (16 bzw. 35%). Diese Parameter lagen innerhalb der Bereiche, die bei gesunden Freiwilligen beobachtet wurden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Studie zur Auswirkung von eingeschränkter Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan zeigte, dass bei Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion AUC und  $C_{max}$  um 94% bzw. 50% und bei Patienten

mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 226% bzw. 47% im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht waren. Die Exposition gegenüber den Metaboliten, einschließlich dem aktiven Metaboliten, war herabgesetzt. Für den aktiven Metaboliten 183C91 waren AUC und C<sub>max</sub> um 33% bzw. 44% bei Patienten mit mittlerer Einschränkung der Leberfunktion und um 82% bzw. 90% bei Patienten mit schwerwiegender Einschränkung der Leberfunktion vermindert.

#### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Zolmitriptan war bei gesunden, älteren Probanden ähnlich wie bei gesunden, jungen Probanden.

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

In den toxikologischen Studien wurden nach einmaliger und wiederholter Gabe präklinische Effekte nur bei Dosen, die weit über den Maximaldosen beim Menschen lagen, beobachtet.

Ergebnisse von *in vitro*- und *in vivo*- Genotoxizitätsstudien zeigen, dass unter klinischen Anwendungsbedingungen mit keinen genotoxischen Effekten zu rechnen ist.

In Untersuchungen zur Carcinogenität bei der Maus und bei der Ratte wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Mannitol, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Saccharin-Natrium, Magnesiumstearat, Mentholaroma (Maltodextrin, natürliches Menthol, modifizierte Maisstärke).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

Originalpackung mit 2, 6 und 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 entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Zolmitriptan STADA 2,5 mg Schmelztabletten: 1-29610*

*Zolmitriptan STADA 5 mg Schmelztabletten: 1-29611*

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.09.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.01.2015

#### **10. STAND DER INFORMATION**

11.2021

#### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig