Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg-Schmelztabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 2,5 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Schmelztablette.

Weiße, runde Tabletten mit der Prägung „ZMT 2.5“ auf einer 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 Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg Schmelztabletten empfohlen. Zolmitriptan Sandoz sollte so früh wie möglich nach Beginn des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, ist aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.

Falls die Symptome der Migräne innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Erweist sich eine zweite Dosis als erforderlich, sollte diese mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden. Falls ein Patient nicht auf die erste Dosis anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis während desselben Migräneanfalls von Nutzen sein wird.

Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg Zolmitriptan keine zufriedenstellende Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme einer 5 mg-Dosis von Zolmitriptan erwogen werden. Die Tagesgesamtdosis sollte 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen von Zolmitriptan Sandoz eingenommen werden.

Zolmitriptan Sandoz ist nicht zur Migräneprophylaxe geeignet.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren)

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Kindern wurden nicht untersucht. Die Anwendung von Zolmitriptan Sandoz wird deshalb bei Kindern nicht empfohlen.

Jugendliche (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan wurde in einer placebokontrollierten Studie bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahre nicht belegt. Die Anwendung von Zolmitriptan Sandoz wird deshalb bei Jugendlichen nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Metabolisierung von Zolmitriptan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion reduziert (siehe Abschnitt 5.2). Für 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 notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance größer als 15 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.3 und 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

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.

Es kann jedoch zu einer Verzögerung der Resorption von Zolmitriptan kommen, was den Einsatz der Wirkung verzögern könnte.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestand-

teile.
Mittelschwere oder schwere Hypertonie sowie unzureichend eingestellte leichte Hypertonie.
Diese Kategorie von Verbindungen (5-$HT_{1B}/_{1D}$-Rezeptoragonisten) wurde mit koronaren Vasospasmen in Verbindung gebracht. Als Konsequenz wurden Patienten mit ischämischer Herzerkrankung aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Zolmitriptan nicht an Patienten abgegeben werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder an einer ischämischen Herzerkrankung, koronaren Vasospasmen (Prinzmetal Angina) oder peripheren Gefäßerkrankungen leiden, oder an Patienten, die Symptome oder Anzeichen einer ischämischen Herzerkrankung haben.
Gleichzeitige Anwendung von Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5-$HT_{1B}/_{1D}$-Rezeptoragonisten zusammen mit Zolmitriptan ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Zolmitriptan sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vorgeschichte einen Schlaganfall (zerebrovaskuläre Ereignisse/CVA) oder transitorische ischämische Attacken (TIA) erlitten haben.
Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance kleiner als 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 auszuschließen sind. 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 beachtet werden, dass für Migränepatienten ohnehin ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse bestehen kann.
Zolmitriptan sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die an einem symptomatischen Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder an mit anderen kardialen akzessorischen Leitungsbahnen in Zusammenhang stehenden Arrhythmien leiden.
Wie auch bei anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurde in sehr seltenen Fällen über Koronar-Vasospasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. Zolmitriptan 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-$HT_{1B/1D}$-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 Herzkrankheit 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 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*)* beinhalten, häufiger auftreten.
Ein Serotonin-Syndrom (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 Arzneimitteln sollte bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, in Betracht gezogen werden.
Zolmitriptan Sandoz enthält Aspartam (E 951) als Quelle für Phenylalanin (siehe Abschnitt 2). Dies kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.

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 Koronar- Vasospasmen, 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, autonome Instabilität und neuromuskulären Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).
Wie auch andere 5-HT1B/1D-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.
Innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung mit Zolmitriptan sollte eine gleichzeitige Gabe von anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten vermieden werden. Ebenso sollte die Gabe von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung anderer 5-$HT_{1B/1D}$-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 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/Benommenheit 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 (≥ 1/10)
häufig (≥ 1/100, < 1/10)
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad gelistet.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Anwendung von Zolmitriptan berichtet:

Systemorganklasse	*Häufig*	*Gelegentlich*	*Selten*	*Sehr selten*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Abnormalitäten oder Störungen von Sinneseindrücken, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Wärmeempfinden			
Herzerkrankungen	Palpitationen	Tachykardie		Myokardinfarkt, Angina pectoris, Koronare Vasospasmen
Gefäßerkrankungen		Leichte Anstiege des Blutdrucks, Vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdrucks		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie			Ischämie oder Infarkt (z. B. intestinale Ischämie, intestinaler Infarkt, Milzinfarkt), die sich als blutiger Durchfall oder Bauchschmerz äußern können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz		Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächegefühl, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen und Hals, in den Gliedmaßen oder im Brustkorb			

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 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 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 Schmelztabletten 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-5HT_1-Agonisten
ATC-Code: N02C C03

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-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4) 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

In klinischen Untersuchungen mit den herkömmlichen Zolmitriptan-Tabletten tritt die Wirkung innerhalb einer Stunde nach der Einnahme ein; nach 2 bis 4 Stunden nimmt die Wirksamkeit gegen Kopfschmerzen und andere Migränesymptome wie Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit zu.
Zolmitriptan (eingenommen in Form von konventionellen oralen Tabletten) ist bei Migräne mit oder ohne Aura sowie bei menstruationsassoziierter Migräne einheitlich wirksam. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Zolmitriptan (eingenommen in Form von konventionellen oralen Tabletten), das während einer Aura eingenommen wird, den Migränekopfschmerz verhindert. Daher sollte Zolmitriptan während der Kopfschmerzphase einer 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 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-$HT_{1B/1D}$-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.
Es wurde nachgewiesen, dass Zolmitriptan Schmelztabletten bioäquivalent mit den herkömmlichen Tabletten sind, sowohl in Bezug auf AUC und C_{max} von Zolmitriptan als auch hinsichtlich des aktiven Metaboliten 183C91. 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 niedrig (ungefähr 25%).

Biotransformation

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.

Elimination

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. 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.

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 7-8fache 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Studie zur Evaluierung des Effekts einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan zeigte, dass AUC und C_{max}, im Vergleich zu gesunden Probanden, bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 94% bzw. 50% erhöht waren und um 226% bzw. 47% bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Die Belastung durch die Metabolite, einschließlich des aktiven Metabolits, war reduziert. Für den aktiven Metabolit 183C91 waren AUC und C_{max} um 33% bzw. 44% bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und um 82% bzw. 90% bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung reduziert.

Ältere Personen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte bei einmaliger und wiederholter Gabe wurden in Toxizitätsstudien nur bei Dosierungen beobachtet, die deutlich über der Maximal-Exposition beim Menschen liegen.

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

Wie andere 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wird auch Zolmitriptan an Melanin gebunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (verkieselt)
Crospovidon
Natriumhydrogencarbonat
Citronensäure, wasserfrei
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Mannitol (E 421)
Süßes Orangenaroma
Aspartam (E 951)
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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/Aluminiumblister: 2, 3, 6, 12 oder 18 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung:

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–30733

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. September 2011 / 23. Dezember 2015

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.