

## 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.

Zolmitriptan Glenmark 5 mg Schmelztabletten:  
Eine Schmelztablette enthält 5,0 mg Zolmitriptan.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 4,0 mg Aspartam.

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 wird zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerz mit und ohne Aura angewendet. Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten sind zur Prophylaxe von Migräne nicht indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis Zolmitriptan zur Behandlung eines Migräneanfalls beträgt 2,5 mg. Es ist ratsam, Zolmitriptan Glenmark so früh wie möglich nach Beginn des Migränekopfschmerzes einzunehmen, es wirkt jedoch auch noch, wenn es später eingenommen wird.

Es darf eine zweite Dosis eingenommen werden, wenn die Migränesymptome innerhalb von 24 Stunden nach anfänglichem Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten. Falls eine zweite Dosis erforderlich ist, sollte sie frühestens 2 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden. Wenn ein Patient auf die erste Dosis nicht anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis bei demselben Anfall von Nutzen ist.

Wenn ein Patient auf 2,5 mg Dosen keine ausreichende Linderung der Beschwerden erfährt, sollte erwogen werden, bei Folgeanfällen 5 mg Dosen Zolmitriptan zu geben. Wegen einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen ist Vorsicht anzuraten.

In einer kontrollierten klinischen Studie konnte die Überlegenheit der 5 mg Dosis gegenüber der 2,5 mg Dosis nicht gezeigt werden. Dennoch kann für einige Patienten eine 5 mg Dosis vorteilhaft sein. Im Falle von wiederholten Anfällen wird empfohlen, eine Gesamtdosis von 10 mg Zolmitriptan innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nicht zu überschreiten.

### Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion  
Der Metabolismus ist bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion reduziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird eine Maximaldosis von 5 mg in 24 Stunden empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion  
Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von mehr als 15 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung erfordern (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)  
Für Patienten, die MAO-A-Hemmer einnehmen, wird eine Maximaldosis von 5 mg in 24 Stunden empfohlen.

Für Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen.

Für Patienten, die spezifische Inhibitoren von CYP1A2 nehmen, wie Fluvoxamin und die Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), wird eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen.

Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren)  
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zolmitriptan bei pädiatrischen Patienten ist nicht untersucht worden. Daher wird die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark bei Kindern nicht empfohlen.

Anwendung bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren)

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie an Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde die Wirksamkeit von Zolmitriptan nicht belegt. Daher wird die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark bei Jugendlichen nicht empfohlen.

### Ältere Menschen

Anwendung bei Patienten im Alter über 65 Jahren  
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Personen im Alter über 65 Jahren ist nicht untersucht worden. Daher wird die Anwendung von Zolmitriptan Glenmark bei älteren Patienten nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Die Schmelztablette muss nicht mit Flüssigkeit eingenommen werden, sie löst sich auf der Zunge auf und wird mit Speichel geschluckt. Diese Formulierung

kann in Situationen angewendet werden, in denen keine Flüssigkeiten verfügbar sind, oder zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen, die die Einnahme der Tabletten mit Flüssigkeiten begleiten können.

Die Blisterpackung sollte wie auf der Folie gezeigt aufgerissen werden (die Tabletten dürfen nicht durch die Folie gedrückt werden). Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel heruntergeschluckt wird.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Zolmitriptan-Tabletten sind bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Zolmitriptan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Mäßige bis schwere Hypertonie und leichte unkontrollierte Hypertonie.
- Ischämische Herzerkrankung.
- Vasospasmen der Herzkranzgefäße/Prinzmetal-Angina.
- Schlaganfall (CVA) oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese.
- Gleichzeitige Einnahme von Zolmitriptan Glenmark mit Ergotamin, Ergotaminderivaten und anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten.

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

Zolmitriptan darf nur angewendet werden, wenn die Migräne eindeutig diagnostiziert wurde. Wie bei anderen Therapien der akuten Migräne sollte vor der Behandlung von Kopfschmerzen bei Patienten, die nicht zuvor als Migränepatienten diagnostiziert wurden, und bei Migränepatienten, die sich mit atypischen Symptomen vorstellen, darauf geachtet werden, andere möglicherweise ernste neurologische Erkrankungen auszuschließen. Zur Anwendung von Zolmitriptan bei hemiplegischer, basilarer oder ophthalmoplegischer Migräne liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten behandelt wurden, sind Schlaganfall und ähnliche zerebrovaskuläre Ereignisse bekannt. Es sollte beachtet werden, dass für Migränepatienten ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse besteht.

Zolmitriptan darf Patienten mit symptomatischem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder Arrhythmien im Zusammenhang mit anderen akzessorischen Leitbahnen im Herzen nicht gegeben werden.

Wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten sind in sehr seltenen Fällen Vasospasmus der Herzkranzgefäße, Angina pectoris und Herzinfarkt bekannt. An Patienten mit Risikofaktoren für ischämische Herzerkrankung (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, erblicher Vorbelastung) dürfen Arzneimittel dieser Kategorie, einschließlich Zolmitriptan Glenmark, nicht ohne vorherige kardiovaskuläre Evaluierung verordnet werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“). Bei Frauen nach der Menopause und Männern über 40 mit diesen Risikofaktoren ist

besondere Vorsicht geboten. Diese Evaluierungen identifizieren möglicherweise nicht jeden Patienten, der an einer Herzerkrankung leidet, und in sehr seltenen Fällen sind schwerwiegende kardiale Ereignisse bei Patienten ohne zu Grunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten.

Nach Einnahme von Zolmitriptan sind, wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten, präkordiales Schweregefühl, Druck- oder Engegefühl bekannt (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Wenn Brustschmerz oder Symptome von ischämischer Herzerkrankung auftreten, dürfen keine weiteren Dosen an Zolmitriptan genommen werden, bis eine entsprechende medizinische Diagnostik erfolgt ist.

Bei Patienten mit und ohne Vorgeschichte von Hypertonie sind wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vorübergehende Anstiege des systemischen Blutdrucks bekannt. In sehr seltenen Fällen standen diese Blutdrucksteigerungen im Zusammenhang mit signifikanten klinischen Ereignissen. Die empfohlenen Dosen für Zolmitriptan dürfen nicht überschritten werden.

Unerwünschte Wirkungen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und pflanzlicher Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, möglicherweise häufiger.

Wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurden auch bei mit Zolmitriptan behandelten Patienten in seltenen Fällen anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Der übermäßige Einsatz von akuten Anti-Migränemedikamenten kann zu einem vermehrten Auftreten von Kopfschmerzen führen, was möglicherweise das Absetzen des Medikaments erfordern kann.

Ein Serotoninsyndrom wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) berichtet. Das Serotoninsyndrom ist ein möglicherweise lebensbedrohlicher Zustand und beinhaltet Anzeichen und Symptome wie veränderter mentaler Status (z. B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonom vegetative Symptome (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsschwierigkeiten) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch gerechtfertigt erscheint, ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten anzuraten, insbesondere am Anfang der Behandlung und bei Dosissteigerungen (siehe Abschnitt 4.5).

Die längere Anwendung von Schmerzmitteln eines beliebigen Typs bei Kopfschmerzen kann die Symptomatik verschlechtern. Wenn diese Situation eintritt oder vermutet wird, ist ärztlicher Rat einzuholen, und die Behandlung sollte abgesetzt werden. Die Diagnose von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen ist bei Patienten zu vermuten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Anwendung von

Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben.

Zolmitriptan Glenmark enthält Aspartam (E951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

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

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten zur Vorbeugung von Migräneanfällen Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Nebenwirkungen von Zolmitriptan hat (z. B. Betablocker, orales Dihydroergotamin, Pizotifen). Die Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Zolmitriptan in konventioneller Tablettenform wurden durch akute symptomatische Behandlungen mit Paracetamol, Metoclopramid und Ergotamin nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme von Zolmitriptan ist zu vermeiden, ebenso wie die Verabreichung von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme eines anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten.

Daten von gesunden Probanden sprechen dafür, dass es keine pharmakokinetischen oder klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Zolmitriptan und Ergotamin gibt. Ein erhöhtes Risiko für Vasospasmen der Herzkranzgefäße ist theoretisch jedoch möglich, daher ist die gleichzeitige Gabe kontraindiziert. Es wird empfohlen, nach Anwendung von Ergotamin enthaltenden Zubereitungen mindestens 24 Stunden zu warten, bevor Zolmitriptan eingenommen wird. Es wird geraten, im Gegenzug nach der Anwendung von Zolmitriptan mindestens sechs Stunden zu warten, bevor ein Ergotamin enthaltendes Präparat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Es trat nach Anwendung von Moclobemid, einem spezifischen MAO-A-Hemmer, ein geringer Anstieg (26 %) der AUC für Zolmitriptan und ein 3-facher Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten auf. Daher wird für Patienten, die einen MAO-A-Hemmer nehmen, maximal eine Einnahme von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Die Arzneimittel sind nicht zusammen zu verwenden, wenn Moclobemiddosen von mehr als 150 mg zweimal täglich eingenommen werden.

Nach der Anwendung von Cimetidin, einem allgemeinen P450-Hemmer, stieg die Halbwertszeit von Zolmitriptan um 44 %, und die AUC stieg um 48 %. Außerdem verdoppelten sich die Halbwertszeit und die AUC des aktiven N-desmethylierten Metaboliten (183C91). Für Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan in 24 Stunden empfohlen. Eine Wechselwirkung mit spezifischen Inhibitoren von CYP1A2 lässt sich auf Grundlage des gesamten Wechselwirkungsprofils nicht ausschließen. Daher wird die gleiche Dosisreduktion für Verbindungen dieses Typs empfohlen, wie Fluvoxamin und die Chinolone (z. B. Ciprofloxacin).

Selegilin (ein MAO-B-Hemmer) und Fluoxetin (ein SSRI) führten zu keinerlei pharmakokinetischer Wechselwirkung mit Zolmitriptan. CYP1A2 wird durch therapeutische Dosen der spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Citalopram nicht gehemmt. Es gibt jedoch Berichte über Patienten mit Symptomen, die mit dem Serotoninsyndrom vergleichbar sind (einschließlich verändertem mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulären Störungen), nach der gemeinsamen Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) oder Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) (z. B. Venlafaxin, Duloxetin) und Triptanen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten kann Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Wie bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten besteht ein Risiko dynamischer Interaktionen mit dem pflanzlichen Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen kann.

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

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Auswertung tierexperimenteller Studien ergaben keine Hinweise auf direkte teratogene Wirkungen. Einige Ergebnisse aus Embryotoxizitätsstudien weisen jedoch auf eine Beeinträchtigung der embryonalen Vitalität hin. Die Anwendung von Zolmitriptan während der Schwangerschaft sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Studien haben gezeigt, dass Zolmitriptan in die Milch laktierender Tiere übergeht. Zum Übertritt von Zolmitriptan in die Muttermilch liegen keine Daten vor. Daher ist bei der Gabe von Zolmitriptan an stillende Mütter Vorsicht geboten.

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

Zolmitriptan Glenmark hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Untersuchungen der Psychomotorik bei Dosen von bis zu 20 mg Zolmitriptan ergaben keine signifikante Beeinträchtigung der Leistung. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Somnolenz auftreten kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zolmitriptan Glenmark wird gut vertragen. Mögliche Nebenwirkungen sind in der Regel leicht/mäßig, vorübergehend und nicht schwerwiegend. Symptome treten tendenziell innerhalb von vier Stunden nach der Einnahme auf, werden nicht häufiger, wenn wiederholte Dosen gegeben werden, und bilden sich spontan ohne weitere Behandlung zurück.

Folgende Definitionen gelten für die Inzidenz von Nebenwirkungen:

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 ( $< 1/10.000$ ).

Nebenwirkungen werden in jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad wiedergegeben.

Nach Einnahme von Zolmitriptan sind folgende Nebenwirkungen bekannt:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Anomalitäten oder Störungen der Wahrnehmung, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Somnolenz, Wärmegefühl
Herzerkrankungen	Häufig	Herzklopfen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Herzinfarkt, Angina pectoris, Vasospasmen der Herzkranzgefäße
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdrucks
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie
	Sehr selten	Blutiger Durchfall, gastrointestinaler Infarkt oder Nekrose, gastrointestinale Ischämie, ischämische Kolitis, Milzinfarkt
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	Selten	Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, häufigeres Wasserlassen
	Sehr selten	Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerz oder Druck in Hals, Nacken, Extremitäten oder Brust

Einige Symptome können durch den Migräneanfall selbst ausgelöst werden.

#### Meldung von 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

Probanden, die Einzeldosen von 50 mg zur Einnahme erhielten, zeigten üblicherweise Sedierung.

Die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan-Tabletten beträgt 2,5 bis 3 Stunden (siehe Abschnitt 5.2), und daher sollte die Überwachung von Patienten nach Überdosierung von Zolmitriptan Glenmark mindestens 15 Stunden lang oder solange die Symptomen oder Anzeichen andauern, erfolgen.

Für Zolmitriptan ist kein spezifisches Antidot bekannt. Im Fall einer schwerwiegenden Intoxikation werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich Freimachen und Freihalten der Atemwege des Patienten, um adäquate Sauerstoffversorgung und Atmung sicherzustellen, sowie Überwachung und Unterstützung des kardiovaskulären Systems.

Die Auswirkungen von Hämodialyse oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentrationen von Zolmitriptan sind nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin 5HT<sub>1A</sub>-Agonisten.

ATC-Code: N02CC03

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Zolmitriptan ein selektiver Agonist für 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren ist, die Gefäßkontraktion vermitteln. Zolmitriptan hat eine hohe Affinität zu menschlichen rekombinanten 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoragonisten und mäßige Affinität zu 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Zolmitriptan hat keine signifikante Affinität (gemessen mittels Radioliganden-Bindungsassays) oder pharmakologische Aktivität auf andere Subtypen des 5-HT-Rezeptors (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) oder adrenerge, histaminerge, muscarinerge oder dopaminerge Rezeptoren. Der 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor ist primär präsynaptisch an sowohl den peripheren als auch den zentralen Synapsen des Trigeminusnervs angeordnet. Die Wirksamkeit von Zolmitriptan an beiden Stellen wurde in präklinischen Studien nachgewiesen.

In Tiermodellen führte die Anwendung von Zolmitriptan zu Vasokonstriktion in der Blutzirkulation der Karotisarterie. Experimentelle Studien am Tier deuten zudem darauf hin, dass Zolmitriptan die zentrale und periphere Aktivität des Trigeminusnervs sowie die Neuropeptidfreisetzung (Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP), vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Substanz P) hemmt.

In klinischen Studien mit konventionellen Zolmitriptan-Tabletten trat die Wirkung innerhalb einer Stunde ein, wobei zwischen 2 und 4 Stunden erhöhte Wirksamkeit auf Kopfschmerzen und andere Symptome der Migräne beobachtet wurden, wie Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit.

Zolmitriptan ist bei Anwendung als konventionelle Tabletten zum Einnehmen konsistent wirksam bei Migräne mit oder ohne Aura sowie Migräne im Zusammenhang mit der Menstruation. Es konnte nicht gezeigt werden, dass Zolmitriptan bei Einnahme als konventionelle Tabletten zum Einnehmen während der Aura die Migränekopfschmerzen verhindert, und daher ist Zolmitriptan Glenmark Schmelztabletten während der Kopfschmerzphase der Migräne einzunehmen.

Eine kontrollierte klinische Studie an 696 Jugendlichen mit Migräne konnte die Überlegenheit der Zolmitriptan-

Tabletten in Dosen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg gegenüber Placebo nicht belegen. Die Wirksamkeit wurde nicht nachgewiesen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme von konventionellen Zolmitriptan-Tabletten wird Zolmitriptan nach oraler Gabe am Menschen rasch und gut resorbiert (mindestens 64 %). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit der Substanz beträgt ungefähr 40 %. Es gibt einen aktiven Metaboliten (den N-Desmethyl-Metaboliten), der auch ein 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonist ist und im Tierversuch 2 bis 6 Mal so potent wie Zolmitriptan ist.

An gesunden Probanden zeigen Zolmitriptan und sein aktiver Metabolit, der N-Desmethyl-Metabolit, bei Gabe als Einzeldosis eine dosisproportionale AUC und C<sub>max</sub> über den Dosisbereich von 2,5 bis 50 mg. Zolmitriptan wird rasch resorbiert. Bei gesunden Probanden werden innerhalb von einer Stunde 75 % der C<sub>max</sub> erreicht, und danach bleibt die Zolmitriptan-Konzentration im Plasma bis 4-6 Stunden nach der Gabe auf diesem Wert. Die Resorption von Zolmitriptan wird durch die Anwesenheit von Nahrung nicht beeinflusst. Bei Mehrfachdosierung von Zolmitriptan lagen keine Anzeichen für Akkumulation vor.

Zolmitriptan wird im Wesentlichen durch Biotransformation in der Leber und anschließende Ausscheidung der Metaboliten über den Urin eliminiert. Es gibt drei Hauptmetaboliten: die Indoleessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Urin), das N-Oxid und N-Desmethylanaloga. Der N-desmethylierte Metabolit ist aktiv, die anderen nicht. Die Plasmakonzentrationen des N-desmethylierten Metaboliten entsprechen ungefähr der Hälfte der Konzentration von Zolmitriptan, somit ist zu erwarten, dass der Metabolit zu der therapeutischen Wirkung von Zolmitriptan beiträgt. Über 60 % einer oralen Einzeldosis werden im Urin (vorwiegend als Indoleessigsäure-Metabolit), und etwa 30 % in den Faeces, vorwiegend als unveränderte Stammverbindung, ausgeschieden.

Die Plasmakonzentrationen von Zolmitriptan und seinen Metaboliten sind während einer Migräne in den ersten 4 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels niedriger, verglichen mit einem migränefreien Zeitraum, was auf verzögerte Resorption hindeutet, die mit einer verlangsamten Magenentleerungsrate übereinstimmt, die während eines Migräneanfalls beobachtet wurde.

Eine Studie zur Evaluierung der Auswirkung von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan zeigte, dass verglichen mit gesunden Probanden bei Patienten mit moderater Lebererkrankung die AUC und C<sub>max</sub> um 94 % beziehungsweise 50 % erhöht waren und bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung um 226 % beziehungsweise 47 % erhöht waren. Die Exposition gegenüber den Metaboliten einschließlich des aktiven Metaboliten war herabgesetzt. In Bezug auf den 183C91-Metaboliten waren AUC und C<sub>max</sub> bei Patienten mit moderater Lebererkrankung um 33 % beziehungsweise 44 % und bei Patienten mit schwerer

Lebererkrankung um 82 % beziehungsweise 90 % reduziert.

Die Plasma-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Zolmitriptan betrug bei gesunden Probanden 4,7 Stunden, bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion 7,3 Stunden und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion 12 Stunden. Die entsprechenden  $t_{1/2}$ -Werte für den 183C91-Metaboliten betragen jeweils 5,7 Stunden, 7,5 Stunden und 7,8 Stunden.

Der Metabolismus von Zolmitriptan ist bei beeinträchtigter Leberfunktion gemäß dem Grad der Beeinträchtigung reduziert.

Die mittlere Gesamtplasma-Clearance nach intravenöser Gabe betrug ungefähr 10 ml/min/kg, wobei ein Drittel auf die renale Clearance entfällt. Die renale Clearance liegt über der glomerulären Filtrationsrate, was für renale tubuläre Sekretion spricht. Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe beträgt 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und dem N-Desmethyl-Metaboliten ist gering (ungefähr 25 %). Die mittlere Halbwertszeit der Eliminierung von Zolmitriptan beträgt 2,5 bis 3 Stunden.

Die Halbwertszeiten der Metaboliten sind ähnlich, was nahelegt, dass die Eliminierung durch die Bildungsgeschwindigkeit limitiert ist.

Die renale Clearance von Zolmitriptan und allen seinen Metaboliten ist bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden (um das 7- bis 8-fache) reduziert, obwohl die AUC von Zolmitriptan und des aktiven Metaboliten nur etwas höher (16 beziehungsweise 35 %) lag und die Halbwertszeit um eine Stunde auf 3 bis 3,5 Stunden stieg. Diese Parameter liegen innerhalb der Bereiche von gesunden Probanden.

Bei einer kleinen Gruppe von gesunden Probanden war keine pharmakokinetische Interaktion mit Ergotamin festzustellen. Die gleichzeitige Gabe von Zolmitriptan und Ergotamin/Koffein wurde gut vertragen und hatte keinen Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen oder Veränderungen des Blutdrucks im Vergleich mit der alleinigen Gabe von Zolmitriptan zur Folge (siehe Abschnitt 4.5 zu Sicherheitshinweisen beim Einsatz von Ergotamin).

Nach der Gabe von Rifampicin wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zolmitriptan oder seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Selegilin, ein MAO-B-Hemmer, sowie Fluoxetin (ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI) hatten keine Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Zolmitriptan (siehe Abschnitt 4.4 zu Warnungen und Sicherheitshinweisen der gleichzeitigen Anwendung von Zolmitriptan und SSRIs).

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

Es ist gezeigt worden, dass Zolmitriptan Schmelztabletten hinsichtlich der AUC und  $C_{max}$  von Zolmitriptan und seinem aktiven Metaboliten 183C91 bioäquivalent zu der konventionellen Tablette waren. Klinische pharmakologische Daten zeigen, dass die  $t_{max}$  von Zolmitriptan für die Schmelztablette später sein kann (Bereich 0,6 bis 5 Stunden, Medianwert 3 Stunden), verglichen mit der konventionellen Tablette (Bereich 0,5 bis 3 Stunden, Medianwert 1,5 Stunden). Die  $t_{max}$  des aktiven Metaboliten war für beide Formulierungen ähnlich (Medianwert 3 Stunden).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nicht-klinischen Studien zur Toxizität bei einfacher und wiederholter Anwendung wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Exposition beim Menschen lagen und daher für den klinischen Einsatz wenig Aufschluss geben.

Eine orale Teratologie-Studie für Zolmitriptan wurde durchgeführt. Bei den maximal verträglichen Dosen 1200 mg/kg/Tag (AUC 605  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ : ca. 3700 x AUC der maximalen empfohlenen Tagesdosis beim Menschen in Höhe von 15 mg) und 30 mg/kg/Tag (AUC 4,9  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ : ca. 30 x AUC der maximalen empfohlenen Tagesdosis beim Menschen in Höhe von 15 mg) waren bei Ratten und Kaninchen keine Zeichen von Teratogenität festzustellen.

Zur Genotoxizität wurden fünf Untersuchungen durchgeführt, die zeigten, dass keine genetischen Risiken für den Menschen durch Zolmitriptan zu erwarten sind.

Karzinogenitätsstudien, die mit den höchsten zulässigen Dosen an Mäusen und Ratten durchgeführt wurden, lieferten keine Hinweise auf Tumorigenität.

An männlichen und weiblichen Ratten durchgeführte Reproduktionsstudien mit durch Toxizität begrenzte Dosen lieferten keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität.

Zolmitriptan bindet wie andere 5HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-agonisten an Melanin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur)  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Aspartam (E951)  
Pfefferminz-Aroma  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 letzten Verlängerung der Zulassung:  
29.06.2016

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig