

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zomig Rapimelt 2,5 mg - Schmelztabletten

Zomig Rapimelt 5 mg - Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2,5 mg Schmelztablette enthält 2,5 mg Zolmitriptan.

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 5 mg Zolmitriptan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 2,5 mg Schmelztablette enthält 5 mg Aspartam.

Jede 5 mg Schmelztablette enthält 10 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Zomig Rapimelt 2,5 mg: Weiße, flache, runde, Schmelztablette mit abgeschrägten Kanten, auf einer Seite ist der Buchstabe „Z“ eingraviert.

Zomig Rapimelt 5 mg: Weiße, flache, runde, Schmelztablette mit abgeschrägten Kanten, auf einer Seite sind die Zeichen „Z5“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zomig Rapimelt ist indiziert bei Erwachsenen ab 18 Jahren zur akuten Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene Zomig Rapimelt-Dosis zur Behandlung einer Migräneattacke beträgt 2,5 mg.

Es ist ratsam, Zomig Rapimelt so früh wie möglich nach Beginn der Migräne einzunehmen, es wirkt jedoch auch, wenn es zu einem späteren Zeitpunkt eingenommen wird.

Sollten die Migränesymptome innerhalb von 24 Stunden nach dem anfänglichen Ansprechen des Patienten neuerlich auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Ist eine zweite Dosis erforderlich, sollte sie frühestens 2 Stunden nach der Erstdosis genommen werden. Spricht ein Patient auf die erste Dosis nicht an, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis bei derselben Migräneattacke von Nutzen ist.

Wird bei einem Patienten mit 2,5 mg-Dosen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt, können für Folgeattacken 5 mg-Dosen Zomig Rapimelt in Erwägung gezogen werden.

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

Zomig Rapimelt ist für die Migräneprophylaxe nicht geeignet.

Pädiatrische Patientengruppe

Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan Tabletten bei Kindern von Geburt bis zu 12 Jahren wurde nicht festgelegt. Es sind keine Daten verfügbar. Die Anwendung von Zomig Rapimelt bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

Anwendung bei Jugendlichen (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Zolmitriptan Tabletten bei Kindern von 12 bis 17 Jahren wurde nicht festgelegt. Die gegenwärtig verfügbaren Daten finden sich in Abschnitt 5.1. es kann aber keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die Anwendung von Zomig Rapimelt Tabletten in dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Anwendung bei Patienten über 65 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zolmitriptan bei Patienten über 65 ist nicht belegt. Die Anwendung von Zomig Rapimelt in dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter 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.

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).

Wechselwirkungen, die eine Dosisanpassung erfordern (siehe Abschnitt 4.5)

Für Patienten, die MAO-A-Hemmer, Cimetidin oder spezifische CYP 1A2 – Inhibitoren wie Fluvoxamin und die Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) einnehmen, wird eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Art der Anwendung

Die Schmelztablette muss nicht mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Schmelztablette löst sich auf der Zunge auf und wird mit dem Speichel hinuntergeschluckt. Diese Darreichungsform kann in Situationen verwendet werden, wenn keine Flüssigkeit verfügbar ist oder, um bei der Einnahme mit Flüssigkeit möglicherweise auftretende Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden. Es kann jedoch zu einer Verzögerung der Absorption von Zolmitriptan aus den Rapimelt-Tabletten und damit zu einer verzögerten Wirkung kommen.

Die Blisterpackung sollte, wie auf der Folie angezeigt, aufgerissen werden (die Tabletten dürfen nicht durch die Folie gedrückt werden). Die Zomig Rapimelt-Tablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel geschluckt wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie.

Diese Substanzklasse (5HT_{1B/1D}-Agonisten) 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 Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden.

Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zolmitriptan darf 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 cerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die mit 5HT_{1B/1D} -Agonisten behandelt wurden. Es muss beachtet werden, dass bei Migränepatienten ein Risiko für bestimmte cerebrovaskuläre Ereignisse bestehen kann.

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

In sehr seltenen Fällen wurden wie bei anderen 5HT_{1B/1D} -Agonisten Koronar-Vasospasmus, Angina pectoris und Myokardinfarkt berichtet. Zomig Rapimelt darf nicht ohne vorherige Abklärung einer bestehenden Herzkreislauf-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_{1B/1D}-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_{1B/1D}-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 dürfen nicht überschritten werden.

Patienten mit Phenylketonurie müssen darüber informiert werden, dass die Zomig Rapimelt-Tabletten Phenylalanin (einen Bestandteil von Aspartam) enthalten. Jede 2,5 mg - Schmelztablette enthält 2,81 mg und jede 5 mg – Schmelztablette enthält 5,62 mg Phenylalanin.

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 Verdacht darauf, muss ein Arzt 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.

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 Zolmitriptan - Gabe zu warten, bevor ein ergotaminhaltiges Produkt gegeben wird (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Behandlung mit Moclobemid, einem spezifischen MAO-A-Inhibitor, 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. Zomig Rapimelt darf 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_{1B/1D}-Rezeptoragonisten könnte Zolmitriptan die Resorption anderer Arzneimittel verzögern.

Eine gleichzeitige Verabreichung von anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten während der ersten 24 Stunden der Zolmitriptan-Behandlung muss vermieden werden. Gleichmaßen sollte eine Verabreichung von Zolmitriptan innerhalb der ersten 24 Stunden einer Behandlung mit anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten vermieden werden.

Interaktionsstudien wurden nur mit Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf direkte teratogene Effekte. Einige Daten von Embryotoxizitätsstudien sprechen für eine negative Beeinflussung der Lebensfähigkeit des Embryos. Zolmitriptan darf in der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Entsprechende 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, darf nach der Einnahme von Zolmitriptan 24 Stunden nicht gestillt werden.

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

Zomig Rapimelt hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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 ($>1/10$), häufig ($>1/100$, $<1/10$), gelegentlich ($>1/1000$, $<1/100$), selten ($>1/10,000$, $<1/1000$) 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:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Störungen oder Beeinträchtigung von Sinneseindrücken, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Wärmegefühl
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Koronare Vasospasmen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Leichter Anstieg des Blutdruckes, Vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdruckes

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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
	Sehr selten	Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl im Hals- und Nackenbereich, den Gliedmaßen oder der Brust

Einige Symptome können auch Teil der Migräneattacke selbst sein.

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
AT-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-tabletten beträgt 2,5 bis 3 Stunden, (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte eine Überwachung von Patienten nach einer Überdosierung mit oral löslichen Zolmitriptan-Tabletten mindestens 15 Stunden bzw. solange dauern, wie die Symptome bestehen.

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 (5HT₁) - Agonisten

ATC-Code: N02CC03

Wirkmechanismus

Es wurde nachgewiesen, dass Zolmitriptan ein selektiver Agonist für die 5HT_{1B/1D}- Rezeptoren, die die Gefäßkontraktion vermitteln, ist. Zolmitriptan weist eine hohe Affinität zu rekombinanten humanen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} -Rezeptoren sowie eine schwache 5-HT_{1A}-Rezeptor-Affinität auf. Zolmitriptan zeigt keine signifikante Affinität oder pharmakologische Aktivität an anderen 5-HT Rezeptor-Subtypen (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) bzw. an adrenergen Rezeptoren, Histamin- und Muskarinrezeptoren sowie dopaminergen Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 mit herkömmlichen Zomig-Tabletten ist der Wirkungseintritt nach einer Stunde erkennbar, mit steigender Wirkung zwischen 2 und 4 Stunde 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. Es war nicht nachweisbar, dass die Einnahme von Zolmitriptan in Form von herkömmlichen oralen Tabletten während der Aura die Migränekopfschmerzen verhindert. Aus diesem Grund sollte Zomig Rapimelt während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Pädiatrische Patientengruppe

Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Verabreichung von herkömmlichen Zomig-Tabletten beim Menschen wird Zolmitriptan rasch und gut resorbiert (mindestens zu 64%). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit der Substanz beträgt ca. 40%.

Bei gesunden Personen, denen Einzeldosen von 2,5 – 50 mg Zolmitriptan verabreicht wurden, verhielten sich die AUC und C_{max} von Zolmitriptan und seines aktiven Metaboliten, dem N-Demethylmetaboliten, über diesen Bereich proportional zur Dosis. Die Resorption von Zolmitriptan erfolgt rasch. Bei Probanden werden innerhalb einer Stunde 75% der C_{max} 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.

Zomig Rapimelt 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).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt nach der intravenösen Verabreichung 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und dem N-Demethyl-Metaboliten ist gering (ca. 25%).

Biotransformation

Es gibt drei Hauptmetaboliten: die Indolylessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Harn), die N-Oxid- und N-Demethyl-Analoga. Der N-demethylierte Metabolit ist aktiv, die anderen jedoch nicht. Es gibt einen aktiven Metaboliten (den N-Demethylmetaboliten), der ebenfalls ein 5HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist ist und sich in Tierversuchen 2 – 6 mal wirksamer als Zolmitriptan erwies. Die Plasmakonzentrationen des N-demethylierten Metaboliten sind etwa halb so hoch wie jene der Muttersubstanz; es ist daher zu erwarten, dass er zur therapeutischen Wirkung von Zomig beiträgt.

Elimination

Zolmitriptan wird weitgehend in der Leber metabolisiert und seine Metaboliten werden im Harn ausgeschieden. 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. 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 Patientengruppen

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. Die Exposition gegenüber den Metaboliten, einschließlich dem aktiven Metaboliten, war herabgesetzt. Für den aktiven Metaboliten 183C91 waren AUC und C_{\max} 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 Personen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien wurden nach einmaliger und wiederholter Gabe Effekte nur bei Dosen, die ausreichend weit über den Maximaldosen beim Menschen lagen, beobachtet mit geringer Relevanz für den klinischen Gebrauch.

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 klinischen Anwendungen relevanten Tumore gefunden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam E-951

Citronensäure (wasserfrei)

hochdisperses Siliciumdioxid

Crospovidon

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokristalline Cellulose

Orangenaroma - SN027512

Natriumhydrogencarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Zomig Rapimelt 2,5 mg: 3 Jahre.

Zomig Rapimelt 5 mg: 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten zu 2,5 mg in abziehbaren Aluminiumlaminat-Blisterpackungen. Faltschachteln zu 2 (mit oder ohne Tasche), 6 (mit oder ohne Tasche) oder 12 (2x6, ohne Tasche) Tabletten

Tabletten zu 5 mg in abziehbaren Aluminiumlaminat-Blisterpackungen. Faltschachteln zu 2, 6 oder 12 (2x6) Tabletten (mit oder ohne Tasche).

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zomig Rapimelt 2,5 mg – Tabletten: 1-23337

Zomig Rapimelt 5 mg – Tabletten: 1-25040

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

Zomig Rapimelt 2,5 mg – Tabletten: 18. November 1999

Zomig Rapimelt 5 mg – Tabletten: 7. August 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

Zomig Rapimelt 2,5 mg – Tabletten: 30. November 2006

Zomig Rapimelt 5 mg – Tabletten: 30. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

2 und 6 Stück