

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

AscoTop® Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray, Lösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

AscoTop Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg/Dosis.

Die Lösung ist auf pH 5,0 eingestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Nasenspray, Lösung

Klare, farblose bis gelbe Lösung in Glas-Durchstechflaschen im Einzeldosis-Nasenspray.

Die Darreichungsform ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

AscoTop Nasal ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und bei Erwachsenen zur Akutbehandlung von Cluster-Kopfschmerz.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

**Behandlung von Migräne Erwachsene**

Die empfohlene Dosis von AscoTop Nasal zur Behandlung des Migräneanfalls beträgt 2,5 mg oder 5 mg. Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg keine zufriedenstellende Wirkung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen eine Dosis von 5 mg wirksam sein. AscoTop Nasal sollte so früh wie möglich nach Auftreten des Migränekopfschmerzes angewendet werden, ist aber auch bei Anwendung zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.

**Jugendliche (ab 12 Jahren)**

Die empfohlene Dosis von AscoTop Nasal zur Behandlung des Migräneanfalls beträgt 2,5 mg oder 5 mg. Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg keine zufriedenstellende Wirkung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen eine Dosis von 5 mg wirksam sein. AscoTop Nasal sollte so früh wie möglich nach Auftreten des Migränekopfschmerzes angewendet werden, ist aber auch bei Anwendung 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 angewendet werden. Erweist sich eine zweite Dosis als erforderlich, sollte diese mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden nach der ersten Dosis angewendet werden.

Falls ein Patient nicht auf die erste Dosis anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis während desselben Migräneanfalls von Nutzen sein wird. Die Ta-

gesesamtdosis darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen Zolmitriptan 5 mg angewendet werden.

Für Erwachsene stellt AscoTop Nasal eine Alternative zu AscoTop Tabletten dar und kann insbesondere bei Patienten, die während des Migräneanfalls unter Übelkeit und Erbrechen leiden, von Nutzen sein. Jedoch sollte beachtet werden, dass identische Dosen von AscoTop Tabletten und AscoTop Nasal nicht gleich wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

**Behandlung von Cluster-Kopfschmerz**

Die empfohlene Dosis von AscoTop Nasal für die Behandlung eines Anfalls von Cluster-Kopfschmerz beträgt 5 oder 10 mg. Bei Patienten, bei denen keine ausreichende Wirkung mit der 5-mg-Dosis erreicht wird, kann eine Dosis von 10 mg bei nachfolgenden Anfällen wirksam sein. Es wird empfohlen, AscoTop Nasal so frühzeitig wie möglich nach dem Eintritt des Cluster-Kopfschmerzes anzuwenden.

Die Tagesgesamtdosis darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 4 Dosen Zolmitriptan 2,5 mg oder 2 Dosen Zolmitriptan 5 mg angewendet werden.

AscoTop Nasal ist nicht zur Prophylaxe von Migräne oder Cluster-Kopfschmerz geeignet.

**Kinder und Jugendliche**

**Kinder (unter 12 Jahren)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AscoTop Nasal bei Kindern im Alter von der Geburt bis unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung von AscoTop Nasal bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

**Besondere Patientengruppen**

**Patienten über 65 Jahren**

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von AscoTop Nasal bei Personen über 65 Jahren wurden nicht belegt. Die Anwendung von AscoTop Nasal wird deshalb bei älteren Menschen nicht empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Metabolisierung von Zolmitriptan vermindert (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird eine maximale Dosis von 5 mg innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

**Dosierungsempfehlungen bei Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)**

Bei Patienten, die MAO-A-Hemmer einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei Patienten, die Cimetidin einnehmen, wird eine maximale Dosis von 5 mg AscoTop

Nasal 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 AscoTop Nasal innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

**Art der Anwendung**

**Behandlung von Migräne**

AscoTop Nasal wird als Einmaldosis in einem Nasenloch angewendet.

**Behandlung von Cluster-Kopfschmerz**

Patienten, die an Cluster-Kopfschmerzen leiden, können unter Umständen ein verstopftes Nasenloch auf der Seite ihres Kopfschmerzes haben. In diesen Fällen empfiehlt sich die Anwendung von AscoTop Nasal in dem von der Schmerzseite abgewandten Nasenloch.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere oder schwere Hypertonie sowie unzureichend eingestellte leichte Hypertonie.

Die Substanzklasse der 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wird mit dem Auftreten von Spasmen der Koronargefäße in Verbindung gebracht. Infolgedessen wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit von klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. Deshalb darf Zolmitriptan nicht bei Patienten angewendet werden, die einen Myokardinfarkt hatten oder an koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina) oder arterieller Verschlusskrankheit leiden, oder bei denen Symptome, die mit denen einer koronaren Herzkrankheit übereinstimmen, beobachtet wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) und anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Zolmitriptan darf bei Patienten mit Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Vorgeschichte nicht angewendet werden.

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zolmitriptan sollte nur nach eindeutiger Diagnosestellung einer Migräne oder Cluster-Kopfschmerz angewendet werden. Wie auch bei anderen Akutbehandlungen von Kopfschmerzen sollte vor der Behandlung bei Patienten, bei denen die Diagnose Migräne oder Cluster-Kopfschmerz noch nicht gestellt wurde, und bei Patienten, die atypische Symptome aufweisen, sichergestellt werden, dass andere potenziell ernste neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Zolmitriptan ist nicht angezeigt zur Behandlung der hemiplegischen Migräne, der Basilaris migräne oder der ophthalmoplegischen

Migräne. Bei Patienten, die mit 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über Schlaganfälle und andere zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet. Es sollte jedoch beachtet werden, dass für Patienten ohnehin ein Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Ereignisse besteht.

Zolmitriptan sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit symptomatischem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder Herzrhythmusstörungen, die mit anderen akzessorischen Leitungsbahnen im Zusammenhang stehen.

Wie auch bei anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde in sehr seltenen Fällen über Koronarspasmen, Angina pectoris und Myokardinfarkte berichtet. Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzkrankheit (z. B. Rauchen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Vererbung) sollten vor der Behandlung auf eine bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung untersucht 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 Herzkrankung erkannt, und in sehr seltenen Fällen traten schwerwiegende kardiale Ereignisse bei Patienten ohne zugrunde liegende Herz-Kreislauf-Erkrankung auf.

Wie bei anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde auch nach der Anwendung 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 angewendet werden, bevor nicht eine angemessene medizinische Abklärung erfolgt ist.

Wie auch bei anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurde bei Patienten mit und ohne Bluthochdruck in der Vorgeschichte über einen vorübergehenden Blutdruckanstieg berichtet. Sehr selten war dieser Blutdruckanstieg mit signifikanten klinischen Ereignissen verbunden. Die für Zolmitriptan empfohlenen Dosen sollten nicht überschritten werden.

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

Ein Serotoninsyndrom (einschließlich eines veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein. Ist die gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, besonders zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).

Eine längere Anwendung von Schmerzmitteln jeder Art bei Kopfschmerzen kann diese verstärken.

Wenn dieser Fall eintritt oder vermutet wird, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden.

Ein übermäßiger Gebrauch von Medikamenten sollte bei Patienten, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich Kopfschmerzen haben, in Betracht gezogen werden.

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

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Daten von gesunden Personen lassen auf das Fehlen klinisch relevanter Wechselwirkungen zwischen Zolmitriptan und Ergotaminen schließen. Es besteht jedoch theoretisch die Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Koronarspasmen, und die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. Zolmitriptan sollte frühestens 24 Stunden nach Gabe ergotaminhaltiger Arzneimittel angewendet werden. Umgekehrt sollten ergotaminhaltige Arzneimittel frühestens 6 Stunden nach der Anwendung von Zolmitriptan gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Wirkungen von Zolmitriptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel)

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 innerhalb von 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.

Eine Behandlung mit starken CYP1A2-Hemmern kann die Plasmakonzentrationen von Zolmitriptan erhöhen und die Konzentrationen des aktiven Metaboliten vermindern. Es ist nicht bekannt, ob dies klinisch relevant ist. Bei Arzneimitteln dieses Typs, wie Fluvoxamin und Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Selegilin (ein MAO-B-Hemmer) und Fluoxetin (ein SSRI) zeigten keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Zolmitriptan. Es gab jedoch Berichte über Patienten, die nach Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome zeigten, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich eines veränderten mentalen

Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) gleichen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung mit Zolmitriptan sollte eine gleichzeitige Gabe von anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden. Ebenso sollte die Gabe von Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme anderer 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten vermieden werden.

##### Pharmakokinetische Interaktionen (Beeinflussung der Pharmakokinetik von Zolmitriptan durch andere Arzneimittel)

Es wurden Interaktionsstudien durchgeführt mit Coffein, Ergotamin, Dihydroergotamin, Paracetamol, Metoclopramid, Pizotifen, Fluoxetin, Rifampicin und Propranolol. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zolmitriptan bzw. seiner aktiven Metaboliten festgestellt.

Die Resorption und Pharmakokinetik von Zolmitriptan wird durch vorhergehende Anwendung des sympathomimetischen Vasoconstruktors Xylometazolin nicht verändert.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Es gibt jedoch keine Hinweise auf ein unterschiedliches Wechselwirkungsprofil bei Jugendlichen.

#### 4.6 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 Anwendung von Zolmitriptan nicht gestillt werden.

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

AscoTop hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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 und andere Symptome während des Migräneanfalls auftreten können, ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Autofahren oder Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Mögliche Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend, treten gewöhnlich innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung auf, werden auch nach wiederholter Anwendung nicht häufiger 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 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000).

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeiten mit abnehmender Schwere aufgeführt.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden nach der Anwendung von Zolmitriptan beobachtet:

Siehe Tabelle

Das Auftreten von lokalen Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Ein Teil dieser Symptome kann auch durch den Migräneanfall selbst hervorgerufen werden.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen sind Häufigkeit, Typ und Schwere der Nebenwirkungen ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Probanden wurde nach Einnahme einer Einzeldosis von 50 mg Zolmitriptan häufig über Sedierung berichtet.

Da die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan 2,5 bis 3 Stunden beträgt (siehe Abschnitt 5.2), sollten Patienten, die eine Überdosis Zolmitriptan angewendet 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Störungen des Geschmacksempfindens
	Häufig	Abnormalitäten oder Störungen der Wahrnehmung, Schwindel, Kopfschmerzen, Hyperästhesie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Wärmeempfinden
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Angina pectoris, Koronarspasmen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	leichter Blutdruckanstieg, vorübergehender Anstieg des systemischen Blutdrucks
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenbluten, Beschwerden in der Nasenhöhle, nicht-infektiöse Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysphagie
	Sehr selten	Ischämie oder Infarkt (z. B. intestinale Ischämie, intestinaler Infarkt, Milzinfarkt), die sich als blutiger Durchfall oder Bauchschmerz äußern können
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgien
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz
	Sehr selten	überhöhter Harndrang
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwächegefühl, Schweregefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Druckgefühl in Rachen und Hals, in den Gliedmaßen oder der Brust

Der Einfluss von Hämodialyse und Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Zolmitriptan ist nicht bekannt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Serotonin (5HT<sub>1</sub>) Agonist

ATC-Code: N02C C03

Wirkmechanismus

Zolmitriptan erwies sich als selektiver Agonist des 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptors, der die Gefäßkontraktion vermittelt. Zolmitriptan hat eine hohe Affinität zu menschlichen rekombinanten 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und eine mäßige Affinität zu 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. Zolmitriptan hat keine signifikante Affinität oder pharmakologische Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptor-Subtypen (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>) oder adrenerge, histaminerge, muscarinerge oder dopaminerge Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 und Sicherheit

Klinische Studien haben gezeigt, dass der Anteil der Patienten, bei denen unerwünschte Wirkungen auftraten, mit zunehmender Dosierung anstieg (siehe Abschnitt 4.8).

Akutbehandlung von Migräne

In einer klinischen Studie zu AscoTop Nasal mit etwas mehr als 1300 Migränapatienten, bei denen bis zu 3 Migräneattacken behandelt wurden, führte eine Dosis von 2,5 mg innerhalb von 2 Stunden nach der Anwendung in 59 % der Attacken zu einer Verminderung des Kopfschmerzes von schwer/mittel auf leicht/nicht vorhanden, wobei in 26 % der Attacken Schmerzfreiheit erreicht wurde. Die entsprechenden Ergebnisse bei der 5 mg Dosis betragen 70 % bzw. 36 % und bei Placebo 31 % bzw. 8 %. Nach Anwendung beider Dosierungen zeigte sich nach 15 Minuten eine statistisch signifikante Wirkung auf den Kopfschmerz (bei AscoTop Nasal 2,5 mg bzw. 5 mg in 8 % bzw. 11 % der Attacken im Vergleich zu 5 % der Attacken bei Placebo). Aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der oralen und der nasalen Formulierung ist es möglich, dass Patienten mit dem 2,5 mg Nasenspray, im Vergleich zur 2,5 mg Tablette, zu späteren Zeitpunkten nicht hinreichend wirksam behandelt sind.

AscoTop ist als herkömmliche Tablette zum Einnehmen bei Migräne mit und ohne Aura und bei mit der Menstruation einhergehender Migräne gleichermaßen wirksam. Es ist

nicht belegt, dass die Einnahme der herkömmlichen AscoTop Tabletten während der Aura das Auftreten von Migränekopfschmerzen verhindert; deshalb sollte auch AscoTop Nasal erst während der Kopfschmerzphase der Migräne angewendet werden.

#### Jugendliche Migränepatienten

Eine multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem 2-armigen Cross-over-Design wurde zur Ermittlung der Wirksamkeit von Zolmitriptan 5 mg Nasenspray für die Akuttherapie von Migränekopfschmerzattacken bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 171 auswertbare Patienten) durchgeführt. Pro Patient konnten 2 aufeinander folgende Kopfschmerzattacken behandelt werden. Als ein Teil der Untersuchung wurde zunächst jede Kopfschmerzattacke einfachblind mit Placebo behandelt. Die Ergebnisse für die primären Endpunkte Ansprechen des Kopfschmerzes nach einer Stunde Kopfschmerz (definiert als Verbesserung der Migränekopfschmerzintensität von schwer oder moderat bis mild oder keine) und bei anhaltendem Kopfschmerz nach 2 Stunden betragen 58,1 % gegenüber 43,3 % (p = 0,013) bzw. 51,4 % gegenüber 33,1 % (p = 0,003) für Zolmitriptan gegenüber Placebo. Weiterhin waren 27,7 % und 39,2 % der mit Zolmitriptan behandelten Patienten nach einer bzw. zwei Stunden schmerzfrei gegenüber 10,2 % und 18,9 % bei den mit Placebo behandelten Patienten (p < 0,001).

#### Akutbehandlung von Cluster-Kopfschmerz

In zwei kontrollierten klinischen Studien mit vergleichbarem Design wurden bis zu je 3 Cluster-Kopfschmerz-Anfälle bei insgesamt 121 Patienten behandelt. Gemäß der kombinierten Analyse dieser beiden Studien führte die Anwendung von AscoTop Nasal 5 mg nach 30 Minuten bei 48,3 % der Patienten (gegenüber 29,5 % nach Placebo-Gabe) zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Kopfschmerzes von sehr stark/stark/mäßig zu mild/keine. Schmerzfreiheit wurde bei 34,8 % der Patienten (gegenüber 19,3 % nach Placebo-Gabe) erreicht. Die Ergebnisse für die 10-mg-Dosis waren entsprechend 63,1 % und 44,0 % für das Anschlagen des Mittels auf den Kopfschmerz bzw. für Schmerzfreiheit.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach intranasaler Anwendung scheint ein Teil der Dosis direkt im Nasen-/Rachenraum resorbiert zu werden. Das individuelle pharmakokinetische Profil von Zolmitriptan nach Anwendung des Nasensprays zeigt gewöhnlich zwei Peaks innerhalb von ½ bis 5 Stunden nach der Anwendung. Die mittlere  $t_{max}$  beträgt ca. 2 Stunden. 15 Minuten nach der Anwendung von Zolmitriptan Nasenspray bei Probanden wurden durchschnittlich 40 % der  $C_{max}$  erreicht.

Für den aktiven Metaboliten, N-Demethylzolmitriptan (183C91), ist die mittlere  $t_{max}$  etwas länger (ca. 3 Stunden nach 2,5 mg und ca. 5 Stunden nach 5 mg). Die Plasmakonzentrationen

sowohl von Zolmitriptan als auch des Metaboliten 183C91 bleiben über einen Zeitraum von bis zu 6 Stunden erhalten mit einer durchschnittlichen Konzentration nach 6 Stunden von ungefähr 40 % der  $C_{max}$  für Zolmitriptan und 60 % der  $C_{max}$  für 183C91. Ein Vergleich der AUC nach 2,5 mg intranasal (22,4 ng · Stunde/ml) und dem entsprechenden Wert für die AUC nach 2,5 mg oral (22,0 ng · Stunde/ml) hat gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von intranasalem Zolmitriptan im Verhältnis zur oralen Anwendung 102 % beträgt. Nach oraler Anwendung wird Zolmitriptan schnell und gut resorbiert (mindestens zu 64 %). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Zolmitriptan beträgt ca. 40 %.

Die Zolmitriptanresorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Es gibt keinen Anhalt für eine Kumulation von Zolmitriptan nach oraler Mehrfachanwendung.

Im Vergleich zu einer migränefreien Phase ist die Plasmakonzentration von Zolmitriptan und seines Metaboliten nach oraler Gabe 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.

Die Plasmakonzentration und Pharmakokinetik von Zolmitriptan und der drei Hauptmetaboliten sind beim Nasenspray und bei den konventionellen Tabletten vergleichbar.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung beträgt 2,4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Zolmitriptan und des N-Demethyl-Metaboliten ist gering (ca. 25 %).

### Biotransformation

Es gibt 3 Hauptmetaboliten: Indolelessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Urin), das N-Oxid und das N-Demethyl-Analogon. Von diesen Metaboliten ist nur der N-Demethyl-Metabolit pharmakologisch aktiv. Zolmitriptan wird über CYP1A2 verstoffwechselt, wobei ein aktiver Metabolit entsteht, das N-Demethylzolmitriptan (183C91). Der aktive N-Demethyl-Metabolit, der ebenfalls ein  $5\text{-HT}_{1B/1D}$ -Rezeptoragonist ist, erwies sich im Tiermodell als 2-6-mal so wirksam wie Zolmitriptan. Der aktive Metabolit wird dann weiter durch MAO-A abgebaut. 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 beiträgt.

### Elimination

Zolmitriptan wird größtenteils in der Leber metabolisiert, gefolgt von einer anschließenden Ausscheidung der Metaboliten mit dem Urin. Über 60 % einer oralen Einzeldosis werden mit dem Urin (überwiegend als Indolelessigsäure-Metabolit) und ca. 30 % werden größtenteils unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden.

Nach intravenöser Anwendung 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 Ausscheidung von Zolmitriptan und des aktiven Metaboliten 183C91 scheint nach oraler und intranasaler Anwendung vergleichbar zu sein. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt sowohl für Zolmitriptan als auch für 183C91 ca. 3 Stunden. Die Halbwertszeiten seiner Metaboliten sind ähnlich, was vermuten lässt, dass deren Elimination vom Ausmaß ihrer Bildungsrate abhängt.

### Besondere Patientengruppen

#### 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

In einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Zolmitriptan wurde gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden Probanden die Werte für AUC und  $C_{max}$  bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 94 % bzw. 50 % und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 226 % bzw. 47 % erhöht waren. Die Exposition durch die Metaboliten, einschließlich des aktiven Metaboliten, war vermindert. In Bezug auf den aktiven Metaboliten 183C91 waren die Werte für AUC und  $C_{max}$  bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion um 33 % bzw. 44 % und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion um 82 % bzw. 90 % verringert.

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien waren bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich. Die Menge an verfügbarem Zolmitriptan ist bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen gleich bis leicht verringert. Entsprechend ist die Menge des verfügbaren aktiven Metaboliten leicht erhöht. Die Unterschiede sind wahrscheinlich klinisch nicht signifikant.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die als hinreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend angesehen werden. Das deutet auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin. 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 Langzeitstudien zum tumorigenen Potenzial an Maus und an Ratte wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.

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

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.) oder Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (Glas Typ I) mit Chlorbutylgummistopfen und einer Sprühvorrichtung.

Einzeldosis-Nasenspray mit 0,1 ml Lösung

Packungsgrößen:

2 Einzeldosis-Nasensprays N 1

6 Einzeldosis-Nasensprays N 2

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen

Postanschrift:  
Grünenthal GmbH  
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111  
Fax: 0241 569-1112  
E-Mail: service@grunenthal.com

## 8. Zulassungsnummer

54619.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19.08.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
30.11.2006

## 10. Stand der Information

Oktober 2018

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt