Zomig 2,5 mg-Nasenspray

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Zolmitriptan
Zomig 2,5 mg Nasenspray enthält 25 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 2,5 mg Zolmitriptan pro Dosis.
Die Lösung ist auf pH 5,0 gepuffert.
Das Gerät ist zur einmaligen Anwendung vorgesehen.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Nasenspray, Lösung.
Klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit in Glasampullen in einer Nasenspray-Einheit zur einmaligen Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zomig Nasenspray ist angezeigt für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und Cluster-Kopfschmerz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von Migräne:

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Zomig Nasenspray zur Behandlung einer Migräneattacke beträgt 2,5 mg oder 5 mg. Wird bei einem Patienten mit 2,5 mg - Dosen keine zufriedenstellende Wirkung erzielt, können 5 mg - Dosen für Folgeattacken in Betracht gezogen werden. Es ist ratsam, Zomig so früh wie möglich nach Beginn der Migräne anzuwenden, es wirkt jedoch auch, wenn es zu einem späteren Zeitpunkt angewendet wird.

Jugendliche (ab dem Alter von 12 Jahren)

Die empfohlene Dosis von Zomig Nasenspray zur Behandlung des Migräneanfalls beträgt 2,5 mg oder 5 mg. Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg keine zufriedenstellende Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen eine Dosis von 5 mg wirksam sein. Bei Jugendlichen wurde eine Dosierung von 2,5 mg nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Zomig Nasenspray sollte so früh wie
möglich nach Auftreten des Migränekopfschmerzes angewendet werden, ist aber auch bei Anwendung zu einem späteren Zeitpunkt wirksam.
Sollten die Migränesymptome innerhalb von 24 Stunden nach dem anfänglichen Ansprechen des Patienten neuerlich auftreten, kann eine zweite Dosis angewendet 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.
Die angewendete Gesamtmenge pro Tag darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden dürfen daher nicht mehr als 2 Dosen Zolmitriptan 5 mg angewendet werden.
Für erwachsene Patienten stellt Zomig Nasenspray eine Alternative zu Zomig Tabletten dar, und kann insbesondere bei Patienten, die während des Migräneanfalls unter Übelkeit und Erbrechen leiden, von Nutzen sein. Jedoch sollte beachtet werden, dass idente Dosen von Zomig Tabletten und Zomig Nasenspray nicht die gleiche Wirksamkeit zeigen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

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 Verabreichung von Zomig Nasenspray in das von der Schmerzseite abgewandte Nasenloch. Die empfohlene Dosis von Zomig Nasenspray 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, Zomig Nasenspray so frühzeitig wie möglich nach dem Eintritt des Cluster-Kopfschmerzes anzuwenden.
Die angewendete Gesamtmenge pro Tag darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 Stunden dürfen daher nicht mehr als 1 Dosis Zolmitriptan 10 mg oder 2 Dosen Zolmitriptan 5 mg angewendet werden.
Zomig Nasenspray ist nicht zur Prophylaxe von Migräne oder Cluster-Kopfschmerz geeignet.

Anwendung bei Kindern (unter 12 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zomig Nasenspray bei Kindern wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Zomig Nasenspray bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten über 65 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zomig Nasenspray bei Patienten über 65 ist nicht belegt. Die Anwendung von Zomig Nasenspray 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 Kreatininclearance > 15ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. (Siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).
Dosisempfehlungen bei Wechselwirkungen (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 Zomig Nasenspray innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Art der Anwendung

Zomig Nasenspray wird als Einmaldosis in einem Nasenloch angewendet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Mittelschwere und schwere Hypertonie und 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 ischämischer Herzkrankheit von klinischen Untersuchungen ausgeschlossen. Zomig Nasenspray darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei ischämischer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer ischämischen Herzkrankheit verabreicht werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid), 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 < 15 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zomig Nasenspray sollte nur bei gesicherter Diagnose einer Migräne oder Cluster-Kopfschmerz angewendet werden. Andere potentiell ernste neurologische Störungen müssen wie bei anderen akuten Kopfschmerz-Therapien vor der Behandlung von Patienten, die bisher noch nicht als Migräne - oder Cluster-Kopfschmerzpatienten diagnostiziert wurden, oder bei Patienten, 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 soll beachtet werden, dass bei Migränepatienten ein Risiko für bestimmte cerebrovaskuläre Ereignisse bestehen kann.
Zolmitriptan sollte nicht an Patienten mit symptomatischem Wolff-Parkinson-White Syndrom oder Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit anderen akzessorischen kardialen Leitungsbahnen verabreicht werden.
In sehr seltenen Fällen wurden wie bei anderen $5HT_{1B/1D}$-Agonisten Koronar-Vasospasmus, Angina pectoris und Myocardinfarkt berichtet. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung (z. B. Rauchen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Erbfaktoren) sollte vor Beginn einer Therapie mit Zolmitriptan eine Abklärung einer bestehenden Herzkreislauf- Erkrankung (siehe Abschnitt 4.3) erfolgen. 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 zugrunde liegende 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 Anwendung 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 sollten nicht überschritten werden.
Nebenwirkungen können häufiger auftreten bei gleichzeitiger Einnahme von Triptanen und pflanzlichen Produkten, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten.
Ein Serotoninsyndrom (einschließlich eines veränderten Geisteszustandes, autonome Instabilität und neuromuskuläre Störungen) wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein. Ist die gleichzeitige Behandlung mit Zolmitriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, besonders zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).
Die längerfristige Einnahme jeder Art von Schmerzmitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen kann zu einer Verschlechterung der Kopfschmerzen führen. Ist eine solche Situation bekannt oder besteht der Verdacht darauf, muss ein Arzt aufgesucht und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose von arzneimittelinduzierten Kopfschmerzen sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten, die häufige bis tägliche Kopf-

schmerzen trotz (oder auf Grund von) regelmäßiger Einnahme von Kopfschmerzmedikamenten haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen (Wirkungen von Zolmitriptan auf die Pharmakokinetik anderer Mittel)

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

Nach der Verabreichung von Cimetidin, einem allgemeinen P450 Inhibitor, wurde die Halbwertszeit von Zolmitriptan um 44% und die AUC um 48% erhöht. Zusätzlich wurden die Halbwertszeit und AUC des aktiven N-Demethylmetaboliten (183C91) verdoppelt. Eine Maximaldosis von 5 mg Zolmitriptan innerhalb von 24 Stunden wird bei Patienten, die Cimetidin nehmen, empfohlen.

Die Behandlung mit starken CYP 1A2 - Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Zolmitriptan erhöhen und die Konzentration des aktiven Metaboliten senken. Es ist unbekannt, ob diese Tatsache von klinischer Relevanz ist. Eine Dosisreduktion für Verbindungen dieser Art, wie Fluvoxamin und Chinolonderivate (z.B. Ciprofloxacin) wird 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 (s. Abs. 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 sollte vermieden werden. Gleichermaßen sollte eine Verabreichung von Zolmitriptan innerhalb der ersten 24 Stunden einer Behandlung mit anderen $5HT_{1B/1D}$-Agonisten vermieden werden.

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

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.

Absorption und Pharmakokinetik von Zolmitriptan sind bei vorheriger Anwendung des sympathomimetischen Vasokonstriktors Xylometazolin unverändert.

Die oben erwähnten Interaktionsstudien wurden an Erwachsenen durchgeführt, es gibt allerdings keine Hinweise auf ein unterschiedliches Interaktionsprofil bei Jugendlichen.

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. Zomig sollte in der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

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

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

Bei einer kleinen Gruppe von gesunden Personen kam es zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei psychomotorischen Tests mit Dosen von bis zu 20 mg Zolmitriptan. Für Patienten, die Kraftfahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, ist Vorsicht geboten, 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 Be-

handlung 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 abgegeben.
Über folgende Nebenwirkungen wurde nach der Verabreichung von Zolmitriptan berichtet:

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörungen
	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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenbluten, unangenehmes Gefühl in der Nasenhöhle, nicht-infektiöse Rhinitis
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

Die Häufigkeit von lokalen Nebenwirkungen ist dosisabhängig. Einige Symptome können auch Teil der Migräneattacke selbst sein.
Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind bei Erwachsenen und Jugendlichen gleich.

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.

Österreich:

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 Zolmitriptan häufig Sedierung beobachtet.
Die Eliminationshalbwertszeit von Zolmitriptan beträgt 2,5 bis 3 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte eine Überwachung von Patienten nach einer Überdosierung mit Zomig mindestens 15 Stunden bzw. solange erfolgen, wie die Symptomatik besteht.
Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Zolmitriptan. In Fällen von schwerwiegender Intoxikation werden intensivmedizinische Maßnahmen empfohlen, einschließlich Offenhalten der Atemwege, Sicherstellung adäquater Sauerstoffversorgung und Atemfunktion sowie Überwachung und Aufrechterhaltung des Kreislaufs.
Der Einfluss von Hämodialyse und Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Zolmitriptan ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-$5HT_1$-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 $5\text{-}HT_{1B}$ und $5\text{-}HT_{1D}$ -Rezeptoren sowie eine schwache $5\text{-}HT_{1A}$-Rezeptor-Affinität auf. Zolmitriptan zeigt keine signifikante Affinität oder pharmakologische Aktivität an anderen 5-HT Rezeptor-Subtypen (5- HT_2, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_4$) 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

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

Akut-Behandlung von Migräne

In einer klinischen Studie an knapp über 1300 Migränepatienten, bei welchen bis zu drei Migräneanfälle mit Zomig Nasenspray behandelt wurden, bewirkte die 2,5 mg - Dosis 2 Stunden nach Anwendung bei 59% der Anfälle eine Reduktion der Kopfschmerzen von schwer/mäßig auf leicht/keine Schmerzen, bei 26% wurde Schmerzfreiheit erreicht. Die entsprechenden Ergebnisse für die 5 mg - Dosis waren 70% bzw. 36%, für Placebo 31% bzw. 8%. Für beide Dosen wurde nach Verabreichung eine statistisch signifikante Wirkung auf den Kopfschmerz nach 15 Minuten beobachtet (bei 8% bzw. 11% der Anfälle für Zomig 2,5 mg - und 5 mg-Nasenspray verglichen mit 5% der Anfälle für Placebo). Aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der oralen und der nasalen Formulierung kann die Wirkung bei Patienten, die mit 2,5 mg-Nasenspray behandelt werden, schneller nachlassen als bei der Behandlung mit Zomig 2,5 mg-Tabletten.

Zomig zeigt bei der Anwendung als konventionelle Tablette eine verlässliche Wirksamkeit bei Migräne mit oder ohne Aura und bei Migräne im Zusammenhang mit der Menstruation. Wird Zomig als konventionelle Tablette während der Aura genommen, kann es die Migräneattacke nicht verhindern. Aus diesem Grund sollte Zomig Nasenspray während der Kopfschmerzphase der Migräne eingenommen werden.

Jugendliche

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einem 2-armigen Cross-over-Design wurde zur Evaluierung der Wirksamkeit von Zolmitriptan 5 mg-Nasenspray in der Akuttherapie von Migräne-Kopfschmerzen durchgeführt.

Die Studie inkludierte die Behandlung von 2 Kopfschmerzattacken bei 171 jugendlichen Patienten (n=171 auswertbare Patienten) im Alter von 12 bis 17 Jahren, wobei zunächst jede Attacke einfach- blind mit Placebo behandelt wurde.

Die Resultate für die primären Endpunkte – Ansprechen des Kopfschmerzes nach einer Stunde (definiert als Verbesserung der Migräne-Kopfschmerzintensität von schwer oder moderat auf mild oder keine) und anhaltendes Ansprechen des Kopfschmerzes über eine Zeitdauer von 2 Stunden – betrugen 58,1% versus 43,3% ($p = 0{,}013$) bzw. 51,4% versus 33,1% ($p = 0{,}003$) für Zolmitriptan im Vergleich zu Placebo.

Des Weiteren waren 27,7% und 39,2% der mit Zolmitriptan behandelten Patienten nach einer bzw. zwei Stunden schmerzfrei im Vergleich zu 10,2% und 18,9% der mit Placebo-behandelten Patienten ($p<0{,}001$).

Akut-Behandlung von Cluster-Kopfschmerz

In zwei kontrollierten klinischen Studien mit vergleichbarem Design wurden bis zu je 3 Cluster- Kopfschmerz-Attacken bei insgesamt 121 Patienten behandelt. Gemäß der kombinierten Analyse dieser beiden Studien führte die Anwendung von Zomig Nasenspray 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 Kopfschmerzen. 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 Ansprechen des Mittels auf den Kopfschmerz bzw. für Schmerzfreiheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intranasaler Anwendung wird ein Teil der Dosis scheinbar direkt im Nasopharynx absorbiert. Das individuelle pharmakokinetische Profil von Zolmitriptan nach intranasaler Verabreichung zeigt üblicherweise zwei Peaks innerhalb von 0,5 bis 5 Stunden nach Anwendung. T_{max} beträgt im Mittel etwa 2 Stunden. 15 Minuten nach der Verabreichung von Zomig Nasenspray an gesunde Freiwillige werden durchschnittlich 40% der C_{max} erreicht. Zolmitriptan wird durch CYP1A2 unter Bildung eines aktiven Metaboliten, N-Demethylzolmitriptan (183C91) metabolisiert. Der aktive Metabolit wird dann weiter metabolisiert durch MAO-A. Für 183C91 ist T_{max} im Mittel etwas später zu beobachten (etwa 3 Stunden nach 2,5 mg und etwa 5 Stun-

den nach 5 mg). Die Plasmakonzentrationen von Zolmitriptan und 183C91 bleiben bis zu 6 Stunden erhalten, bei einer mittleren Konzentration von 40% von C_{max} für Zolmitriptan und 60% von C_{max} für183C91 nach 6 Stunden. Die Elimination von Zolmitriptan und dem aktiven Metaboliten 183C91 scheint nach oraler und intranasaler Verabreichung gleich zu sein; die mittlere Halbwertszeit (t1/2) beträgt für Zolmitriptan und ebenso für 183C91 ungefähr 3 Stunden. Ein Vergleich der AUC nach intranasaler Gabe von 2,5 mg (22,4 ng*ml/h) relativ zu einem entsprechenden Wert nach oraler Gabe von 2,5 mg (22,0 ng*ml/h) zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von intranasalem Zolmitriptan im Vergleich zur oralen Anwendung 102% beträgt.
Nach oraler Anwendung wird Zolmitriptan rasch und gut resorbiert (mindestens 64%). Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit der Muttersubstanz beträgt ca. 40%. Es gibt einen aktiven N- Demethylmetaboliten, der ebenfalls ein $5HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonist ist und sich in Tierversuchen 2 - 6 mal wirksamer als Zolmitriptan erwies.
Die Zolmitriptan-Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Es gab bei oraler Verabreichung von Zolmitriptan keine Hinweise auf eine Kumulation nach wiederholter Dosisgabe.

Verteilung

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.

Biotransformation

Zolmitriptan wird weitgehend in der Leber metabolisiert und seine Metaboliten werden im Harn ausgeschieden. Es gibt drei Hauptmetaboliten: Die Indolylessigsäure (der Hauptmetabolit in Plasma und Harn), die N-Oxid- und N-Demethyl-Analoga. Der N-Demethylmetabolit ist aktiv, die anderen jedoch nicht. Die Plasmakonzentrationen des N-Demethylmetaboliten sind etwa halb so hoch wie jene der Muttersubstanz; es ist daher zu erwarten, dass er zur therapeutischen Wirkung beiträgt. Über 60% einer oralen Einzeldosis werden mit dem Harn (hauptsächlich als Indolylessigsäuremetabolit) und ca. 30% mit dem Stuhl, großteils unverändert ausgeschieden.
Die Plasmakonzentrationen und die Pharmakokinetik von Zolmitriptan und den 3 Hauptmetaboliten sind für den Nasenspray und die konventionelle Tablettenform gleich.

Elimination

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 Probandenerhöht waren. 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.
Die Pharmakokinetik von Zomig war bei gesunden, älteren Probanden ähnlich wie bei gesunden, jungen Probanden. Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien waren bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich.
Die Verfügbarkeit von Zolmitriptan ist bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen gleich bis leicht verringert. Entsprechend ist die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten leicht erhöht. Die Unterschiede sind vermutlich klinisch nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den toxikologischen Studien wurden nach einmaliger und wiederholter Gabe präklinische Effekte nur bei Dosen, die weit über den Maximaldosen beim Menschen lagen, beobachtet.
Ergebnisse von in vitro- und in vivo- Genotoxizitätsstudien zeigen, dass unter klinischen Anwendungsbedingungen mit keinen genotoxischen Effekten zu rechnen ist.
In Untersuchungen zur Carcinogenität bei der Maus und bei der Ratte wurden keine für die klinische Anwendung relevanten Tumore gefunden.
Wie andere $5HT_{1B/1D}$ -Rezeptoragonisten wird Zolmitriptan an Melanin gebunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, wasserfrei
Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Zomig 2,5 mg Nasenspray: 2 Jahre
Zomig 5 mg Nasenspray: 30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ph. Eur. Typ I Glasampullen mit Chlorbutyl-Gummistopfen und einer Sprühvorrichtung.
Zomig 2,5 mg Nasenspray: Eine Spray-Einheit zur einmaligen Anwendung beinhaltet 0,1ml Lösung. Eine Packung enthält 1, 2 oder 6 Nasenspray-Einheiten zur einmaligen Anwendung.
Zomig 5 mg Nasenspray: Eine Spray-Einheit zur einmaligen Anwendung beinhaltet 0,1ml Lösung. Eine Packung enthält 1, 2, 6 oder 18 Nasenspray-Einheiten zur einmaligen Anwendung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, 1037 Wien, Österreich
e-mail: info.at@astrazeneca.com

8. Zulassungsnummer

1–24641

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. August 2002 / 30. November 2006

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrössen in Österreich
Packung mit 2 Nasenspray-Einheiten