

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Rizatriptan-ratiopharm® 10 mg**  
**Schmelztabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 10 mg Schmelztablette enthält 14,53 mg Rizatriptanbenzoat (entsprechend 10 mg Rizatriptan).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg Schmelztablette enthält 2,0 mg Aspartam.

Jede 10 mg Schmelztablette enthält 110,20 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

10 mg Schmelztabletten sind weiße bis gebrochen weiße, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „1Z“ auf der einen und „10“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Allgemeines

**Rizatriptan-ratiopharm®** darf nicht prophylaktisch angewendet werden.

##### Erwachsene (über 18 Jahre):

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg.

**Einnahme weiterer Dosen:** Einzeldosen sollten mindestens 2 Stunden auseinander liegen. Insgesamt sollten nicht mehr als 2 Einzeldosen Rizatriptan innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

– **Wiederkehr der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden:** Falls die Kopfschmerzen nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Die oben genannten Dosierungsbeschränkungen sollten beachtet werden.

– **Bei Nichtansprechen:** Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis für die Therapie derselben Attacke, wenn die Initialdosis nicht effektiv war, wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Daher sollten Patienten, die auf die erste Dosis nicht ansprechen, für dieselbe Attacke keine zweite Dosis einnehmen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten, die auf die Behandlung einer Attacke nicht ansprechen, auf die Behandlung nachfolgender Attacken ansprechen können.

Bestimmte Patienten sollten wenn möglich 5 mg **Rizatriptan-ratiopharm®** erhalten. Dies gilt vor allem für folgende Patientengruppen:

– Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Zwischen der Einnahme von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens zwei Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).

– Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion.

– Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion.

Die Dosen sollten in einem Abstand von mindestens 2 Stunden verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen eingenommen werden.

##### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Rizatriptan-ratiopharm®** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

##### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Sicherheit und Wirksamkeit von Rizatriptan wurden bei Patienten über 65 Jahren nicht systematisch untersucht.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

**Rizatriptan-ratiopharm®** Schmelztabletten brauchen nicht mit Flüssigkeit eingenommen zu werden.

Die Schmelztablette ist in einem Aluminium-Blister verpackt. Die Patienten sollten angeleitet werden, die Schmelztablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister zu entnehmen. Die Schmelztablette sollte dann mit trockenen Händen aus dem Aluminium-Blister genommen und auf die Zunge gelegt werden, wo die Tablette sich auflöst und mit dem Speichel hinuntergeschluckt werden kann.

Die Schmelztablette kann in Situationen eingesetzt werden, in denen keine Flüssigkeiten vorhanden sind, oder zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen, die mit der Aufnahme von Tabletten mit Flüssigkeit verbunden sein können.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/umsetzbar sind, stehen möglicherweise andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Verabreichung von Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmern oder Anwendung von Rizatriptan innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

**Rizatriptan-ratiopharm®** ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz.

**Rizatriptan-ratiopharm®** ist kontraindiziert bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer vorübergehenden ischämischen Attacke (TIA) in der Krankheitsgeschichte.

Mäßige oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.

Manifeste koronare Herzerkrankung wie ischämische Herzerkrankung (Angina pectoris, Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder dokumentierte stumme Ischämie), Anzeichen oder Symptome einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina.

Periphere Gefäßerkrankung.

Gleichzeitige Verabreichung von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan) (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Rizatriptan-ratiopharm®** sollte nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. **Rizatriptan-ratiopharm®** sollte nicht bei Patienten mit Basilaris- oder hemiplegischer Migräne eingesetzt werden.

**Rizatriptan-ratiopharm®** sollte nicht eingesetzt werden zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen, d. h. solche, die Ausdruck ernsthafter Erkrankungen sein könnten (z. B. Schlaganfall, Aneurysmenruptur), bei denen eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion gefährlich sein könnte.

##### Ischämische Herzerkrankung

Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen einschließlich Schmerzen und Druckgefühl in der Brust assoziiert sein, die intensiv sein und auch im Rachen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen lassen, soll keine weitere Dosis eingenommen und müssen entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

##### Kardiovaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck

Wie andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten sollte Rizatriptan nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen wahrscheinlich eine bisher nicht erkannte Herzerkrankung vorliegt, oder an Patienten mit einem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) [z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Diabetiker, Raucher und Anwender einer Nikotin-Substitutionstherapie, Männer über 40 Jahren, Frauen nach der Menopause, Patienten mit Schenkelblock und solche mit einer stark positiven Familienanamnese für KHK]. Kardiologische Untersuchungen können nicht jeden Patienten mit einer Herzerkrankung identifizieren und in sehr seltenen Fällen traten bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verabreichung von 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten schwerwiegende kardiale Zwischenfälle auf. Bei bestehender KHK darf **Rizatriptan-ratiopharm®** nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Rizatriptan und 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten wurden mit Koronarspasmen in Zusammenhang gebracht. Unter 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten einschließlich Rizatriptan wurde in seltenen Fällen das Auftreten von myokardialer Ischämie oder von Myokardinfarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (z.B. Sumatriptan) sollten nicht gemeinsam mit **Rizatriptan-ratiopharm®** eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen (5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten) und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, treten möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auf.

#### Rizatriptan und Arzneimittel vom Ergotamintyp

Es wird empfohlen, zwischen der Verabreichung von Rizatriptan und Arzneimitteln vom Ergotamintyp (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) mindestens sechs Stunden verstreichen zu lassen. Zwischen der Anwendung eines ergotaminhaltigen Arzneimittels und der Einnahme von Rizatriptan sollten mindestens 24 Stunden liegen. Obwohl in einer klinisch-pharmakologischen Studie mit 16 gesunden Männern unter oralem Rizatriptan und parenteralem Ergotamin keine additiven vasospastischen Effekte beobachtet wurden, sind sie doch theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).

#### Rizatriptan und CYP-2D6-Substrate

Die Möglichkeit einer Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von Rizatriptan mit Substraten des CYP-2D6 sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Rizatriptan und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom (einschließlich veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulären 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 Rizatriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).

#### Angioöedeme

Bei Patienten, die mit Triptanen einschließlich Rizatriptan behandelt werden, können Angioöedeme (z.B. Gesichtssödem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem) auftreten. Falls Angioöedeme der Zunge oder des Pharynx auftreten, sollte der Patient bis zum Abklingen der Symptome unter ärztlicher Beobachtung bleiben. Die Medikation sollte sofort abgesetzt werden und durch ein Medikament einer anderen Substanzklasse ersetzt werden.

#### Galactose-Intoleranz

**Rizatriptan-ratiopharm®** Schmelztabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Phenylketonurie

**Rizatriptan-ratiopharm®** Schmelztabletten enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin, und können schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

#### Medikamenten-induzierter Kopfschmerz (MIKS)

Eine Langzeitanwendung jeglichen Schmerzmittels gegen Kopfschmerzen kann zu einer Verschlimmerung führen. Wenn diese Situation eintritt oder vermutet wird, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung unterbrochen werden. Die Verdachtsdiagnose eines MIKS besteht bei Patienten mit häufigem oder täglichem Kopfschmerz trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Medikationen gegen Kopfschmerz.

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

#### *Ergotamin, Mutterkornderivate (einschließlich Methysergid), andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten*

Aufgrund der additiven Wirkung erhöht die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan mit Ergotamin, Mutterkornderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan) das Risiko für eine Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und für eine Blutdruckerhöhung. Diese Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Monoaminoxidase-Hemmer*

Rizatriptan wird vorwiegend über das Monoaminoxidase-Isoenzym A (MAO-A) metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan und seinem aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten waren bei gleichzeitiger Gabe eines selektiven, reversiblen MAO-A-Inhibitors erhöht. Ähnliche oder stärkere Effekte sind mit nicht selektiven, reversiblen (z.B. Linezolid) und irreversiblen MAO-Hemmern zu erwarten. Aufgrund des Risikos von Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und Blutdruckanstieg ist die Verabreichung von **Rizatriptan-ratiopharm®** an Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Betablocker*

Die Plasmakonzentration von Rizatriptan kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Propranolol erhöht sein. Diese Erhöhung beruht höchstwahrscheinlich auf einer Wechselwirkung zwischen den beiden Substanzen im Rahmen des First-Pass-Metabolismus, da MAO-A an der Metabolisierung sowohl von Rizatriptan als auch von Propranolol beteiligt ist. Diese Interaktion führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und C<sub>max</sub> um 70–80 %. Bei Patienten, die Propranolol einnehmen, sollte die 5-mg-Dosis von **Rizatriptan-ratiopharm®** eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Interaktionsstudie führten Nadolol und Metoprolol nicht zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen von Rizatriptan.

#### *Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Serotonin-Syndrom*

Es gab Berichte, in denen bei Patienten nach Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome beschrieben wurden, die einem Serotonin-Syndrom (einschließlich veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) gleichen (siehe Abschnitt 4.4).

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Rizatriptan Cytochrom P450 2D6 (CYP 2D6) inhibiert. Klinische Daten zu Wechselwirkungen liegen hierzu nicht vor. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung bei der Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die bereits mit Substraten des CYP2D6 behandelt werden sollte erwogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Schwangerschaft:

Die Sicherheit der Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Dosen, die den therapeutischen Dosisbereich übersteigen, schädigende Effekte auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus, auf den Verlauf der Trächtigkeit, die Geburt oder die postnatale Entwicklung haben.

Da tierexperimentelle Reproduktions- und Entwicklungsstudien nicht immer Vorhersagen der Auswirkungen beim Menschen erlauben, sollte **Rizatriptan-ratiopharm®** in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

#### Stillzeit:

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Rizatriptan in sehr starkem Umfang in die Muttermilch übertritt. Vorübergehende, geringfügige Abnahmen des Körpergewichtes von Jungtieren vor der Entwöhnung wurden nur dann beobachtet, wenn die Mütter einer systemischen Belastung mit Rizatriptan ausgesetzt waren, die die maximale Belastung beim Menschen weit überstieg. Vom Menschen liegen keine Daten vor.

Daher sollte die Verabreichung von Rizatriptan an stillende Frauen nur mit Vorsicht erfolgen.

Die Exposition des Säuglings sollte minimiert werden, indem nach der Einnahme von Rizatriptan für 24 Stunden auf das Stillen verzichtet wird.

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

Dieses Arzneimittel hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Migräne oder die Behandlung

mit *Rizatriptan-ratiopharm*® kann bei manchen Patienten Schläfrigkeit hervorgerufen. Bei einigen Patienten wurde unter *Rizatriptan-ratiopharm*® auch Schwindelgefühl berichtet. Daher sollten die Patienten bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von *Rizatriptan-ratiopharm*® ihre Fähigkeit zur Verrichtung komplexer Aufgaben abwägen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien wurde Rizatriptan (als Tablette und als Schmelztablette) an über 8.630 erwachsenen Patienten bis zu einem Jahr lang untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Schwäche/Müdigkeit.

##### Auflistung der Nebenwirkungen

(Sehr häufig  $\geq 1/10$ ; häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ; gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ; selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ; sehr selten  $\leq 1/10.000$ ; nicht bekannt [auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar])

##### **Erkrankungen des Immunsystems:**

**Nicht bekannt:** Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion.

##### **Psychiatrische Erkrankungen:**

**Gelegentlich:** Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Nervosität.

##### **Erkrankungen des Nervensystems:**

**Häufig:** Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit, Tremor.

**Gelegentlich:** Ataxie, Vertigo.

**Selten:** Synkope, Geschmacksstörungen/schlechter Geschmack, Serotoninsyndrom.

**Nicht bekannt:** Krampfanfälle.

##### **Augenerkrankungen:**

**Gelegentlich:** Verschwommensehen.

##### **Herzerkrankungen:**

**Häufig:** Palpitationen, Tachykardie.

**Selten:** Myokardiale Ischämie oder Infarkt, Schlaganfall. Die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronarerkrankung auf.

**Nicht bekannt:** Arrhythmien, Bradykardie

##### **Gefäßerkrankungen:**

**Häufig:** Hitzewallungen.

**Gelegentlich:** Hypertonie.

**Nicht bekannt:** Periphere vaskuläre Ischämie.

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:**

**Häufig:** Rachenbeschwerden, Atemnot.

**Selten:** Expiratorisches Giemen.

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

**Häufig:** Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Durchfall.

**Gelegentlich:** Durst, Verdauungsstörung.

**Nicht bekannt:** Ischämische Colitis

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

**Häufig:** Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush), Schwitzen.

**Gelegentlich:** Juckreiz, Urtikaria.

**Selten:** Angioödem (z. B. Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem), Hautausschlag, toxische epidermale Nekrolyse (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4).

##### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

**Häufig:** Schweregefühl in bestimmten Körperregionen.

**Gelegentlich:** Nackenschmerzen, Verspannungen in bestimmten Körperregionen, Steifigkeit, Muskelschwäche.

**Selten:** Gesichtsschmerzen.

**Nicht bekannt:** Myalgie

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

**Häufig:** Schwäche/Müdigkeit, Bauch- oder Brustschmerzen.

##### **Untersuchungen:**

**Nicht bekannt:** EKG anomal

##### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Rizatriptan 40 mg (entweder als Einzeldosis oder in zwei aufeinander folgenden Dosen im Abstand von 2 Stunden verabreicht) wurde von über 300 Patienten allgemein gut vertragen; die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und Schläfrigkeit.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie an 12 Probanden, die Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg innerhalb von 4 Stunden erhielten, erlitten 2 Probanden eine Synkope und/oder Bradykardie. Eine 29-jährige Probandin zeigte 3 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (auf 2 Stunden verteilt) Erbrechen, Bradykardie und Schwindelgefühl. Ein AV-Block dritten Grades, der auf Atropin ansprach, wurde eine Stunde nach Beginn der anderen Symptome beobachtet. Der zweite Proband, ein 25-jähriger Mann, erlitt vorübergehend Schwindelgefühl, eine Synkope, Inkontinenz und eine Asystolie von 5 Sekunden (auf dem EKG-Monitor) unmittelbar nach einer schmerzhaften Venenpunktion. Die Venenpunktion wurde 2 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (auf 4 Stunden verteilt) durchgeführt.

Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Ri-

zatriptan nach einer Überdosierung zu Bluthochdruck oder sonstigen schwerwiegenden kardiovaskulären Symptomen kommen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis *Rizatriptan-ratiopharm*® sollte eine gastrointestinale Dekontamination (z. B. Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle) erwogen werden. Die klinische und elektrokardiographische Überwachung sollte mindestens 12 Stunden lang fortgesetzt werden, selbst wenn keine klinischen Symptome zu beobachten sind.

Über die Effekte einer Häm- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan ist nichts bekannt.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-5-HT<sub>1</sub>-Agonisten, ATC-Code: N02C C04

##### Wirkmechanismus

Selektive Serotonin- (5-HT<sub>1B/1D</sub>) Agonisten

Rizatriptan bindet selektiv mit hoher Affinität an menschliche 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und hat nur einen geringen oder gar keinen Effekt oder pharmakologische Aktivität auf 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  oder betaadrenerge, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminerge, histaminerge H<sub>1</sub>, Muskarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Wirksamkeit von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen hängt wohl mit seinen agonistischen Effekten an den 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren auf die extrazerebralen, intrakraniellen Blutgefäße, die – so wird angenommen – während einer Attacke dilatieren, zusammen, weiterhin auf die sensorischen Trigeminusnerven welche sie innervieren. Die Aktivierung dieser 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der schmerz erzeugenden intrakraniellen Blutgefäße und zur Inhibition der Freisetzung von Neuropeptiden führen. Dies reduziert die Entzündung der empfindlichen Gewebe sowie die zentrale trigeminale Schmerzleitung.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

##### **Erwachsene**

Die Wirksamkeit von Rizatriptan bei der akuten Behandlung von Migräneattacken wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Multicenter-Studien gezeigt. In einer Studie (n = 311) lagen 2 Stunden nach der Gabe von Rizatriptan die Ansprechraten bei annähernd 66 % für 5 mg bzw. 10 mg Rizatriptan im Vergleich zu 47 % bei Placebo. In einer größeren Studie (n = 547) erreichten 2 Stunden nach Einnahme 59 % der Patienten unter 5 mg bzw. 74 % der Patienten unter 10 mg Rizatriptan eine Schmerzlinderung, verglichen mit 28 % der Patienten in der Placebogruppe. Durch Rizatriptan wurden auch die mit Migräneanfällen verbundene Funktionseinschränkung, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie gelindert. In einer der zwei klinischen Studien wurde eine signifikante schmerzlindernde Wirkung bereits 30 Minuten nach Einnahme der 10-mg-Dosierung beobachtet (siehe Abschnitt 5.2, *Resorption*).



Wie Studien mit Rizatriptan Tabletten ergaben, ist Rizatriptan bei der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, d.h. bei Migräne, die innerhalb von drei Tagen vor oder nach Einsetzen der Monatsblutung auftritt.

#### Kinder und Jugendliche

##### Jugendliche (12–17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten bei pädiatrischen Patienten (12–17 Jahre) wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (n = 570) untersucht. Die Patientenpopulation durfte bekanntermaßen nicht auf NSAR und auf eine Paracetamol-Therapie ansprechen. Patienten mit einem charakteristischen Migräne-Kopfschmerz wurde zuerst Placebo oder Rizatriptan innerhalb von 30 Minuten nach Beginn des Migräne-Anfalls verabreicht. 15 Minuten nach der Placebo-Gabe wurden diejenigen, die nicht auf Placebo ansprachen, bei einer einzelnen Migräne-Attacke mit Placebo oder Rizatriptan behandelt. Es wurde eine gewichtsabhängige Dosierung verwendet, wobei Patienten mit einem Gewicht von 20 kg bis < 40 kg 5 mg Rizatriptan und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg 10 mg Rizatriptan erhielten.

In dieser Enriched-Population-Study wurde für den primären Wirksamkeitseffekt der Schmerzfähigkeit (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf keine Schmerzen) zwei Stunden nach Behandlung ein Unterschied von 9 % zwischen der Behandlung mit Wirkstoff und der mit Placebo beobachtet (31 % unter Rizatriptan vs. 22 % bei Placebo [p = 0,025]). Es wurde kein signifikanter Unterschied für den sekundären Endpunkt Schmerzlinderung (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen) festgestellt.

##### Kinder (6–11 Jahre)

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten wurde auch bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6–11 Jahren in derselben placebokontrollierten klinischen Studie zur Akutbehandlung (n = 200) untersucht. Der Anteil an Patienten, die zwei Stunden nach Behandlung schmerzfrei waren, unterschied sich bei Patienten, die 5-mg- und 10-mg-Rizatriptan-Schmelztabletten erhielten, nicht statistisch signifikant von dem Anteil derjenigen, die Placebo erhielten (39,8 % vs. 30,4 %, p = 0,269).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Rizatriptan Tabletten eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Migräne gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

**Rizatriptan-ratiopharm®** Schmelztabletten ermöglichen den Migränpatienten die Behandlung von Migräneanfällen, ohne Flüssigkeit schlucken zu müssen. Damit können die Patienten ihr Medikament zu einem früheren Zeitpunkt einnehmen, z. B. auch, wenn gerade keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, und können eine mögliche Verschlimmerung der gastrointestinalen

Symptome durch die Flüssigkeitsaufnahme vermeiden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Schmelztablette beträgt ca. 40–45 % und die mittlere maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden in etwa 1,6–2,5 Stunden ( $T_{max}$ ) erreicht.

### Einfluss von Nahrung

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption von Rizatriptan aus der Schmelztablette wurde nicht untersucht. Für die Rizatriptantabletten ist  $T_{max}$  um etwa eine Stunde verzögert, wenn die Tabletten nach Nahrungsaufnahme verabreicht werden. Eine weitere Verzögerung in der Resorption von Rizatriptan kann auftreten, wenn die Schmelztablette nach den Mahlzeiten eingenommen wird.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Rizatriptan ist gering (14 %). Das Verteilungsvolumen beträgt bei Männern etwa 140 Liter und bei Frauen etwa 110 Liter.

### Biotransformation

Primär wird Rizatriptan über oxidative Desaminierung durch die Monoaminoxidase A (MAO-A) zu dem pharmakologisch inaktiven Indoleessigsäuremetabolit metabolisiert. In geringem Ausmaß wird N-Monodesmethyl-Rizatriptan, ein Metabolit mit ähnlicher Wirkung am 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor wie die Muttersubstanz gebildet, er trägt aber nicht wesentlich zur pharmakodynamischen Aktivität von Rizatriptan bei. Die Plasmakonzentrationen von N-Monodesmethyl-Rizatriptan betragen etwa 14 % derjenigen der Muttersubstanz, die Elimination erfolgt in vergleichbarer Geschwindigkeit. Zu den weiteren unbedeutenden Metaboliten zählen das N-Oxid, die 6-Hydroxy-Verbindung und das Sulfatkonjugat des 6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser Metaboliten ist pharmakologisch aktiv. Nach oraler Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17 % der zirkulierenden Plasma-radioaktivität verantwortlich.

### Elimination

Nach intravenöser Applikation steigt die AUC bei Männern proportional und bei Frauen fast proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 10–60 µg/kg. Nach oraler Gabe kommt es über einen Dosisbereich von 2,5–10 mg zu einem fast dosisproportionalen Anstieg der AUC. Die Plasmahalbwertszeit von Rizatriptan beträgt bei Männern und Frauen im Durchschnitt 2–3 Stunden. Die Plasma-Clearance von Rizatriptan liegt bei Männern bei durchschnittlich ca. 1.000–1.500 ml/min und bei Frauen bei ca. 900–1.100 ml/min, wobei etwa 20–30 % davon renale Clearance sind. Nach der oralen Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Rizatriptan werden ca. 80 % der Radioaktivität mit dem Urin und ca. 10 % der Dosis über den Stuhl ausgeschieden. Dies zeigt, dass die Metaboliten primär renal eliminiert werden.

Entsprechend dem First-Pass-Metabolismus werden ca. 14 % einer oralen Dosis Rizatriptan mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden, während 51 % in Form des Indoleessigsäuremetaboliten zur Exkretion kommen. Höchstens 1 % wird im Urin in Form des aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten ausgeschieden.

Wenn Rizatriptan entsprechend der maximal empfohlenen Dosierung verwendet wird, kommt es von einem Tag auf den anderen zu keiner Kumulation im Plasma.

### Eigenschaften in Patienten

Die folgenden Daten beruhen auf Studien mit einer Tablettenform von Rizatriptan.

#### Patienten mit Migräneattacke

Eine Migräneattacke hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rizatriptan.

#### Geschlecht

Die AUC von Rizatriptan (10 mg oral) war bei Männern etwa 25 % niedriger als bei Frauen, die  $C_{max}$  war 11 % niedriger und die  $T_{max}$  war ungefähr gleich. Dieser scheinbare pharmakokinetische Unterschied hat keine klinische Bedeutung.

#### Ältere Patienten

Die bei älteren Probanden beobachteten Plasmakonzentrationen von Rizatriptan (Altersbereich 65–77 Jahre) waren nach Tablettengabe ähnlich wie bei jungen Erwachsenen.

#### Pädiatrische Patienten

Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit Rizatriptan (als Schmelztablette) bei pädiatrischen Migräne-Patienten im Alter von 6–17 Jahren durchgeführt. Die durchschnittliche Exposition nach einer Einzeldosisgabe von 5-mg-Rizatriptan-Schmelztabletten bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 20–39 kg bzw. 10-mg-Rizatriptan-Schmelztabletten bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, war im Vergleich zu der Exposition, die bei entsprechender Einzeldosisgabe von 10-mg-Rizatriptan-Schmelztabletten bei Erwachsenen beobachtet wurde, entsprechend 15 % niedriger bzw. 17 % höher. Die klinische Bedeutung dieser Unterschiede ist unklar.

#### Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5–6)

Nach oraler Tablettengabe waren die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgrund leichter alkoholbedingter Leberzirrhose ähnlich wie bei jungen männlichen und weiblichen Probanden. Eine signifikante Erhöhung der AUC (50 %) und der  $C_{max}$  (25 %) wurde bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7) beobachtet. Bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score > 7 (hochgradige Leberfunktionsstörung) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) unterschied sich die AUC von Rizatriptan nach Tablettengabe nicht signifikant von derjenigen gesunder Probanden. Bei hämodialysepflichtigen Patienten (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war die AUC

von Rizatriptan etwa 44 % größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die maximale Plasmakonzentration von Rizatriptan war bei allen Graden der Nierenfunktionsstörung mit der gesunder Probanden vergleichbar.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat,  
Maisstärke,  
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421),  
Vorverkleisterte Stärke (Mais),  
Aspartam (E 951),  
Pfefferminz-Aroma,  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Natriumstearylformurat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen in Packungen mit 3, 6, 12 oder 18 Schmelztabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73144.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. April 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt