

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten  
Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung*****Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten***

Jede Tablette enthält 7,265 mg Rizatriptanbenzoat, entsprechend 5 mg Rizatriptan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 59,37 mg Lactose.

***Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten***

Jede Tablette enthält 14,53 mg Rizatriptanbenzoat, entsprechend 10 mg Rizatriptan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 118,74 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

***Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten***

Hellrosa bis rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „R“ auf der einen und „5“ auf der anderen Seite.

Länge der Tabletten:  $9,5 \pm 0,2$  mm

Breite der Tabletten:  $4 \pm 0,2$  mm

***Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten***

Hellrosa bis rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „R“ auf der einen und „10“ auf der anderen Seite.

Länge der Tabletten:  $11,90 \pm 0,2$  mm

Breite der Tabletten:  $4,70 \pm 0,2$  mm

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Art der Anwendung**

Rizatriptan sollte nicht prophylaktisch angewendet werden.

Die Tabletten zum Einnehmen sollten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

**Einfluss von Nahrung:**

Die Resorption von Rizatriptan verzögert sich bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme um etwa eine Stunde. Daher kann der Wirkungseintritt bei Verabreichung von Rizatriptan nach Nahrungsaufnahme verzögert sein (siehe auch Pharmakokinetische Eigenschaften, Resorption).

**Dosierung****Erwachsene (über 18 Jahre)**

Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg Rizatriptan.

**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 zweite 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.

Einzeldosen sollten mindestens 2 Stunden auseinander liegen. Insgesamt sollten nicht mehr als 2 Einzeldosen Rizatriptan innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

**Ältere Patienten (über 65 Jahre)**

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

Bestimmte Patienten sollten die niedrigere Dosis (5 mg) Rizatriptan erhalten, vor allem folgende Patienten:

- Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion.
- Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion.
- Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Zwischen der Einnahme von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens zwei Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).

**Kinder und Jugendliche****Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rizatriptan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder die Einnahme innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Schlaganfall oder vorübergehende ischämische Attacke (TIA) in der Krankheitsgeschichte
- Mäßige oder schwere Hypertonie sowie unbehandelte leichte Hypertonie
- Manifeste koronare Herzerkrankung, einschließlich einer ischämischen Herzerkrankung (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder dokumentierte stumme Ischämie), Anzeichen

oder Symptome einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina.

- Periphere Gefäßerkrankung
- Gleichzeitige Einnahme von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5)

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

Rizatriptan sollten nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. Rizatriptan sollte nicht bei Patienten mit Basilar- oder hemiplegischer Migräne eingesetzt werden.

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

Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen, einschließlich Schmerzen und Druckgefühl in der Brust, verbunden 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 entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Wie andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor-Agonisten 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 und 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 seltenen Fällen traten Patienten ohne Vorgeschichte einer Herzkreislauferkrankung. Bei bestehender KHK darf Rizatriptan nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 über myokardialer Ischämie oder Myokardinfarkte berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es wird empfohlen, zwischen der Verabreichung von Rizatriptan und Arzneimitteln vom Ergotamintyp (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) mindestens 6 Stunden verstreichen zu lassen. Zwischen der Anwendung eines ergotaminhaltigen Arzneimittels und der Einnahme

## Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten

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).

Ein Serotoninsyndrom (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).

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

Bei Patienten, die mit Triptanen einschließlich Rizatriptan behandelt werden, können Angioödem (z. B. Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem) auftreten. Falls Angioödem 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.

Die Möglichkeit einer Interaktion bei gleichzeitiger Verabreichung von Rizatriptan mit Substraten des CYP2D6 sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Medikamenteninduzierter Kopfschmerz (MIKS)

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

Rizatriptan-Hormosan enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 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 (ein-

schließlich 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 nichtselektiven, reversiblen (z. B. Linezolid) und irreversiblen MAO-Hemmern zu erwarten. Aufgrund des Risikos von Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und Blutdruckanstieg, ist die Verabreichung von Rizatriptan 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 bis 80 %. Bei Patienten, die Propranolol einnehmen, sollte eine Dosis von 5 mg Rizatriptan 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 Serotoninsyndrom:

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

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Rizatriptan Cytochrom P<sub>450</sub> 2D6 (CYP2D6) inhibiert. Klinische Daten 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.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Fertilität

Auswirkungen auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierstudien zeigten nur minimale Auswirkungen auf die Fertilität bei Plasmakonzentrationen, die weit über die human-therapeutischen Konzentrationen hinausgehen (mehr als 500fach).

#### 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 in der Schwangerschaft nur dann 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 Muttertiere 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

Migräne oder die Behandlung mit Rizatriptan können bei manchen Patienten Schläfrigkeit hervorrufen. Bei einigen Patienten wurde unter Rizatriptan auch von Schwindelgefühl berichtet. Daher sollten die Patienten bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von Rizatriptan ihre Fähigkeit zur Verrichtung komplexer Aufgaben abschätzen.

### 4.8 Nebenwirkungen

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 und Schwäche/Müdigkeit. Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien untersucht und/oder nach Markteinführung berichtet:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit, Tremor  
Gelegentlich: Ataxie, Vertigo, Geschmacksstörungen/schlechter Geschmack  
Selten: Synkope  
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Serotonin-syndrom.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommen sehen

Herzerkrankungen:

Häufig: Palpitationen  
Gelegentlich: Arrhythmie, EKG-Anomalien, Tachykardie  
Selten: zerebrovaskuläres Ereignis (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienerkrankung auf), Bradykardie  
Nicht bekannt: myokardiale Ischämie oder Infarkt (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienerkrankung auf)

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallungen  
Nicht bekannt: periphere vaskuläre Ischämie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und des Mediastinums:

Häufig: Rachenbeschwerden  
Gelegentlich: Atemnot  
Selten: expiratorisches Giemen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Durchfall, Verdauungsstörung  
Gelegentlich: Durst  
Nicht bekannt: ischämische Colitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes:

Häufig: Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush)  
Gelegentlich: Juckreiz, Urtikaria, Angio-ödem (z. B. Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4), Hautausschlag, Schwitzen  
Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Steifigkeit  
Gelegentlich: Verspannungen in bestimmten Körperregionen, Muskelschwäche, Gesichtsschmerzen, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schwäche/Müdigkeit, Bauch- oder Brustschmerzen

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**

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

In einer klinisch-pharmakologischen Studie an 12 erwachsenen 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 Rizatriptan nach einer Überdosierung zu Bluthochdruck oder sonstigen schwerwiegenden kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis Rizatriptan erwogen werden. Die klinische und elektrokardiographische Überwachung sollte mindestens 12 Stunden lang fortgesetzt werden, selbst wenn keine klinischen Symptome zu beobachten sind.

Über den Effekt einer Hämo- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan ist nichts bekannt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemedikamente; selektive Serotonin-(5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor)agonisten  
ATC-Code: N02CC04

Wirkmechanismus selektive Serotonin-(5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor)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<sub>1</sub>-, alpha<sub>2</sub>- 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 schmerzzeugenden 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 Tabletten in der Akuttherapie von Migräneattacken wurde in vier multizentrischen placebokontrollierten Studien an über 2.000 Patienten untersucht, die bis zu einem Jahr lang 5 mg oder 10 mg Rizatriptan erhielten. Linderung der Kopfschmerzen trat bereits 30 Minuten nach der Einnahme auf und die Ansprechraten (d.h. Reduzierung von mittelstarken bis starken Kopfschmerzen auf keine oder leichte Schmerzen) lagen 2 Stunden nach Gabe der 10 mg-Tablette bei 67–77 %, nach der 5 mg-Tablette bei 60–63 % und nach Placebo bei 23–40 %. Obwohl Patienten, die initial nicht auf die Behandlung mit Rizatriptan reagierten, für dieselbe Attacke keine zweite Dosis erhielten, bestand dennoch die Wahrscheinlichkeit, dass sie bei einer späteren Attacke auf die Behandlung ansprachen. Rizatriptan führte zu einer Verringerung der Funktionseinschränkung und Besserung der mit Migräneattacken verbundenen Übelkeit, Photophobie und Phonophobie.

Rizatriptan ist auch bei der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, d.h. bei Migräne, die innerhalb von 3 Tagen vor oder nach Einsetzen der Monatsblutung auftritt.

**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 keine Antiepileptika 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 Studie mit einer verbesserten („enriched“) Population wurde für den primären Wirksamkeitseffekt der Schmerzfürsorge (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf keine Schmerzen) zwei Stunden nach Behandlung ein Unterschied von 9 % zwischen der Be-



handlung 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 Arzneimittel-Agentur hat für Rizatriptan Tabletten eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Migräne gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt ca. 40–45 % und die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden in etwa 1–1,5 Stunden ( $T_{max}$ ) erreicht. Die Verabreichung einer oralen Tabletten-dosis zusammen mit einem fettreichen Frühstück hatte keinen Effekt auf das Ausmaß der Resorption von Rizatriptan, allerdings wurde die Resorption um etwa 1 Stunde verzögert.

**Einfluss von Nahrung:**  $T_{max}$  ist um etwa eine Stunde verzögert, wenn die Tabletten nach Nahrungsaufnahme verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 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 Monoaminoxidase A (MAO-A) zu dem pharmakologisch inaktiven Indoleessigsäure-Metabolit 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, 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 Plasmadioaktivität 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 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-Monodesmethylmetaboliten ausgeschieden.

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

### Spezielle Patientengruppen

**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 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  $\geq 40$  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 Gabe waren die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan bei Patienten mit leichter alkoholbedingter Leberzirrhose und entsprechender Leberfunktionsstörung 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 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 konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Verstoffwechselung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]  
Eisen(III)-oxid (E172)  
vorverkleisterte Maisstärke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminiumblisterpackung

**Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten**  
Packungsgrößen: 3 oder 6 Tabletten.

**Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten**  
Packungsgrößen: 3, 6, 12 oder 18 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Strasse 106  
60389 Frankfurt  
Tel. (0 69) 47 87 30  
Fax (0 69) 47 87 316  
info@hormosan.de  
www.hormosan.de

**8. Zulassungsnummern**

*Rizatriptan-Hormosan 5 mg Tabletten*  
75353.00.00

*Rizatriptan-Hormosan 10 mg Tabletten*  
75354.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10.07.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
01.07.2014

**10. Stand der Information**

November 2014

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt