

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizatriptan AbZ 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 Schmelztablette enthält 2,0 mg Aspartam (E 951).

Jede Schmelztablette enthält 110,20 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß bis fast weiß, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, einem Durchmesser von etwa 8 mm und der Prägung „IZ“ auf der einen Seite und „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

Rizatriptan AbZ sollte nicht prophylaktisch angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (über 18 Jahre):

Die empfohlene Einzeldosis ist 10 mg.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar sind, steht möglicherweise eine andere Stärke dieses Arzneimittels zur Verfügung.

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

Wiederkehr der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden: Falls die Kopfschmerzen nach der Linderung der ersten Attacke wieder auftreten, kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Die oben genannten Dosierungsbeschränkungen dürfen nicht überschritten werden.

Bei Nichtansprechen: Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis für die Therapie derselben Attacke bei ineffektiver Initialdosis 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, weiterhin auf die Behandlung nachfolgender Attacken ansprechen können.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

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

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

Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz.

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz.

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

Pädiatrische Patienten

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

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

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Rizatriptan AbZ Schmelztabletten brauchen nicht mit Flüssigkeit eingenommen zu werden.

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

Die Schmelztablette kann in Situationen eingenommen 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.

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 AbZ ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz.

Rizatriptan AbZ ist kontraindiziert bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer vorübergehenden ischämischen Attacke (TIA) in der Anamnese.

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, Ergot-Derivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rizatriptan AbZ darf nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. **Rizatriptan AbZ** darf nicht bei Patienten mit Basilaris- oder hemiplegischer Migräne eingesetzt werden.

Rizatriptan AbZ darf nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen eingesetzt werden, d. h. solchen, 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 Halsbereich auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen lassen, darf keine weitere Dosis eingenommen und müssen entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck

Wie andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten darf 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 Jahre, 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 zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung bei Verabreichung von 5-HT₁-Agonisten schwerwiegende kardiale Zwischenfälle auf. Bei bestehender KHK darf **Rizatriptan AbZ** nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Rizatriptan und 5-HT_{1B/1D}-Agonisten

5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten wurden mit Koronarspasmen in Zusammenhang gebracht. Unter 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten einschließlich Rizatriptan wurde in seltenen Fällen das Auftreten von myokardialer Ischämie oder von Myokardinfarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan) sollten nicht gleichzeitig mit Rizatriptan eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen (5-HT_{1B/1D}-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 dennoch theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).

Rizatriptan und CYP-2D6-Substrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Rizatriptan mit CYP-2D6-Substraten muss die Möglichkeit einer Wechselwirkung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulärer 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 entsprechende Überwachung des Patienten angeraten, insbesondere zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).

Angioödem

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

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 abgebrochen werden. Die Verdachtsdiagnose eines MIKS besteht bei Patienten mit häufigem oder täglichem Kopfschmerz trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Arzneimitteln gegen Kopfschmerz.

Phenylketonurie

Rizatriptan AbZ enthält Aspartam (E 951), als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Galactose-Intoleranz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergotamin, Mutterkornderivate (einschließlich Methysergid), andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten

Aufgrund der additiven Wirkung erhöht die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan mit Ergotamin, Mutterkornderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT_{1B/1D}-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 hypertensiver Episoden ist die Verabreichung von **Rizatriptan AbZ** 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 von C_{max} um 70–80 %. Bei Patienten, die Propranolol erhalten, muss die 5-mg-Dosis von **Rizatriptan AbZ** 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 gibt 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, autonomer Instabilität

und neuromuskulärer Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien zeigten, dass Rizatriptan Cytochrom P450 2D6 (CYP 2D6) inhibiert. Klinische Daten zu Wechselwirkungen liegen hierzu nicht vor. Bei der Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die bereits mit CYP-2D6-Substraten behandelt werden, muss die Möglichkeit einer Wechselwirkung berücksichtigt 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 AbZ** während 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 Abnahme des Körpergewichts 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 Mütter 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 vermutlich einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Migräne oder die Behandlung mit **Rizatriptan AbZ** kann bei manchen Patienten Schläfrigkeit hervorrufen. Bei einigen Patienten wurde unter **Rizatriptan AbZ** auch von Schwindelgefühlen berichtet. Daher müssen Patienten bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von **Rizatriptan AbZ** ihre Fähigkeit zur Verichtung komplexer Aufgaben abschätzen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In kontrollierten klinischen Studien wurde Rizatriptan an über 3.600 Patienten bis zu

ein Jahr lang untersucht. Die in klinischen Studien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, Schläfrigkeit und Asthenie/Müdigkeit.

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

Auflistung der Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktion.

Selten: Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesie, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit, Tremor.

Gelegentlich: Ataxie, Vertigo.

Selten: Synkope, Geschmacksstörungen/schlechter Geschmack, Serotonin-Syndrom.

Nicht bekannt: Krampfanfälle.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen.

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, Dyspepsie.

Nicht bekannt: Ischämische Colitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Gelegentlich: Juckreiz, Urtikaria, Angioödem (z. B. Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4).

Selten: Toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

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: Asthenie/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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Rizatriptan 40 mg (entweder als einzelne Dosis oder im Abstand von 2 Stunden in zwei aufeinander folgenden Dosen 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 innerhalb von 4 Stunden Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg erhielten, erlitten 2 Probanden eine Synkope und/oder Bradykardie. Eine 29-jährige Probandin zeigte 3 Stunden nach der (über 2 Stunden verteilten) Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan Erbrechen, Bradykardie und Schwindelgefühl. Eine Stunde nach Beginn der anderen Symptome wurde ein AV-Block dritten Grades beobachtet, der auf Atropin ansprach. Der zweite Proband, ein 25-jähriger Mann, erlitt vorübergehend Schwindelgefühl, eine Synkope, Inkontinenz und unmittelbar nach einer schmerzhaften Venenpunktion eine Asystolie von 5 Sekunden (auf dem EKG-Monitor). Die Venenpunktion wurde 2 Stunden nach der (über 4 Stunden verteilten) Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan durchgeführt.

Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan nach einer Überdosis zu Bluthochdruck oder sonstigen schwerwiegenden kardiovaskulären Symptomen kommen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis **Rizatriptan AbZ** 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 Hämö- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan ist nichts bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Migränemittel; selektive Serotonin-(5-HT₁-) Agonisten, ATC-Code: N02C C04

Wirkmechanismus

Rizatriptan bindet mit hoher Affinität selektiv an menschliche 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren und hat nur einen geringen oder gar keinen Effekt oder pharmakologische Aktivität auf 5-HT₂-, 5-HT₃-, alpha₁-, alpha₂- oder betaadrenerge, D₁-, D₂-, dopaminerge, histaminerge H₁-, muskarinische oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Wirksamkeit von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen kann seinen agonistischen Effekten an den 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren auf die extrazerebralen, intrakraniellen Blutgefäße zugeschrieben werden, die während einer Attacke vermutlich dilatieren, sowie auf die sensorischen Trigeminalnerven, von denen sie innerviert werden. Die Aktivierung dieser 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-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 Lyophilisat zum Einnehmen bei der akuten Behandlung von Migräneattacken wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien gezeigt, deren Studienaufbau dem der Studien für Rizatriptan Tabletten ähnelte. In einer Studie (n = 311) lagen 2 Stunden nach der Gabe von Rizatriptan Lyophilisat zum Einnehmen die Ansprechraten bei ungefähr 66 % für 5 mg und 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 Lyophilisat zum Einnehmen eine Schmerzlinderung, verglichen mit 28 % der Patienten in der Placebogruppe. Durch Rizatriptan Lyophilisat zum Einnehmen wurden auch die mit Migräneanfällen verbundene Funktionseinschränkung, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie gelindert. In einer der zwei klinischen Studien wurde bereits 30 Minuten nach Einnahme der 10-mg-Dosierung eine signifikante schmerzlindernde Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Grundlage von Studien mit den Tabletten zum Einnehmen bleibt 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 Lyophilisat zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten (12 bis 17 Jahre) wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (n = 570) überprüft. Alle Patienten dieser Population hatten zuvor nicht auf NSAR- und Paracetamol-Therapien angesprochen. Patienten mit Migränekopfschmerzen, die den Einschlusskriterien entsprachen, nahmen innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer Schmerzattacke ein Placebo oder Rizatriptan. Nach einer 15-minütigen Wirkphase für das Placebo nahmen die Patienten, die nicht auf das Placebo ansprachen, bei einer einzelnen Migräneattacke ein Placebo oder Rizatriptan. Anhand einer gewichtsbasierten Dosierungsstrategie bekamen Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis 40 kg 5 mg Rizatriptan, Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg bekamen 10 mg Rizatriptan.

In dieser Studie mit einer weit gefassten Population wurde für den primären Wirksamkeitseffekt der Schmerzfürsorge (Reduzierung von mittleren oder starken Schmerzen auf keine Schmerzen) 2 Stunden nach der Behandlung ein Unterschied von 9 % zwischen der Behandlung mit dem Wirkstoff und mit einem Placebo festgestellt (31 % unter Rizatriptan vs. 22 % unter Placebo (p = 0,025)). Für den sekundären Endpunkt der Schmerzlinderung (Reduzierung von mittleren oder starken Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen) wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet.

Kinder (6–11 Jahre)

In der gleichen akuten, placebokontrollierten klinischen Studie wurde auch die Wirksamkeit von Rizatriptan Lyophilisat zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren untersucht (n = 200). Der prozentuale Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach der Behandlung Schmerzfürsorge erlangten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die 5 mg oder 10 mg Rizatriptan Lyophilisat zum Einnehmen erhalten hatten und den Patienten, die ein Placebo erhalten hatten (39,8 % vs. 30,4 %, p = 0,269).

Rizatriptan AbZ Schmelztabletten ermöglichen Migränekranke 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 Flüssigkeiten zur Verfügung stehen, und können eine mögliche Verschlimmerung der GI-Symptome durch die Flüssigkeitsaufnahme vermeiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Schmelztablette beträgt ca. 40–45 % und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird 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 Rizatriptan Tabletten 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 einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Rizatriptan ist minimal (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 abgebaut. In geringem Ausmaß wird N-Monodesmethyl-Rizatriptan gebildet, ein Metabolit mit ähnlicher Wirkung an 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren wie die Muttersubstanz, er trägt aber nicht wesentlich zur pharmakodynamischen Aktivität von Rizatriptan bei. Die Plasmakonzentrationen von N-Monodesmethyl-Rizatriptan betragen etwa 14 % derjenigen der Muttersubstanz, und die Elimination erfolgt in vergleichbarer Geschwindigkeit. Zu den weiteren untergeordneten 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 ¹⁴C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17 % der zirkulierenden Plasmadioaktivität verantwortlich.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung steigt die AUC über einen Dosisbereich von 10–60 µg/kg bei Männern proportional und bei Frauen fast proportional zur Dosis. 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 ¹⁴C-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 über die Nieren ausgeschieden werden.

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

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

Besondere Patientengruppen

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 ersichtliche pharmakokinetische Unterschied hat keine klinische Bedeutung.

Ältere Patienten

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

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 (schwere Leberfunktionsstörung) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10–60 ml/min/1,73 m²) unterschied sich die AUC von Rizatriptan nach Tablettengabe nicht signifikant von derjenigen gesunder Probanden. Bei hämodialysepflichtigen Patienten (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²) 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 Plasmakonzentration gesunder Probanden vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf 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

3 × 1, 6 × 1 und 18 × 1 Schmelztablette in
perforierter OPA/Aluminium/PVC Aluminium
Blisterpackung im Umkarton zur Abgabe
von Einzeldosen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84882.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt