1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten
Rizatriptan Glenmark 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Rizatriptan (als Rizatriptanbenzoat).
Sonstiger Bestandteil: 4 mg Aspartam.

Rizatriptan Glenmark 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Rizatriptan (als Rizatriptanbenzoat).
Sonstiger Bestandteil: 8 mg Aspartam.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, etwa 7 mm große, runde, flache, unbeschichtete Tabletten mit abgeschrägten Kanten sowie der Prägung '467' auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Rizatriptan Glenmark 10 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, etwa 9 mm große, runde, flache, unbeschichtete Tabletten mit abgeschrägten Kanten sowie der Prägung '468' auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung von Kopfschmerzen während Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.
Rizatriptan Glenmark sollte nicht prophylaktisch verwendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene ab 18 Jahre

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg.

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

Wiederkehr der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden:
Falls die Kopfschmerzen nach Besserung des Anfalls wieder auftreten, kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Die oben angeführten Dosierungsbeschränkungen sind zu beachten.

Bei Nichtansprechen:
Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis zur Behandlung derselben Attacke, wenn die erste Dosis nicht wirksam war, wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Wenn daher ein Patient auf die erste Dosis nicht anspricht, ist keine weitere Dosis zur Behandlung des gleichen Anfalls einzunehmen.

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

Bestimmte Patienten erhalten eine niedrigere Dosis (5 mg) Rizatriptan Glenmark, insbesondere folgende Patientengruppen:

- Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Die Gaben von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens 2 Stunden auseinander liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion.
- Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz

Die Dosen müssen mindestens 2 Stunden auseinander liegen. Insgesamt sollten nicht mehr als 2 Dosen innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

Patienten über 65 Jahre

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rizatriptan bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht systematisch untersucht.

Pädiatrische Patienten

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rizatriptan Glenmark 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. In einer placebokontrollierten Studie war die Wirksamkeit von Rizatriptan Glenmark Tabletten (5 mg) nicht besser als das Placebo.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Einfluss der Nahrungsaufnahme: Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ist die Resorption von Rizatriptan um etwa 1 Stunde verzögert. Wenn Rizatriptan nach einer Mahlzeit verabreicht wird, kann der Wirkungseintritt daher verzögert werden (siehe Abschnitt 5.2 "Pharmakokinetische Eigenschaften", Resorption).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Rizatriptan oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Verabreichung von Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder Anwendung innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).
- Rizatriptan Glenmark ist bei Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.
- Rizatriptan Glenmark ist bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Krankengeschichte kontraindiziert.
- Mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.
- Bestehende koronare Herzerkrankung, einschließlich ischämischen Herzerkrankungen (Angina pectoris, Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder dokumentierte stumme Ischämie), Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina.
- Periphere Gefäßerkrankung.
- Gleichzeitige Gabe von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten (Siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rizatriptan Glenmark sollte nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Diagnose Migräne eindeutig gesichert ist. Rizatriptan Glenmark sollte Patienten mit basilarer oder hemiplegischer Migräne nicht verabreicht werden.

Rizatriptan sollte nicht zur Behandlung „atypischer" Kopfschmerzen eingesetzt werden, also nicht bei Kopfschmerzen, die im Rahmen potentiell schwerwiegender medizinischer Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Aneurysmaruptur) auftreten können und bei denen eine zerebrovaskuläre Konstriktion gefährlich sein könnte.

Die Anwendung von Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen wie Schmerzen und Engegefühl im Brustkorb einhergehen, die stark ausgeprägt sein können und möglicherweise auch den Rachen betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Lassen solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen, darf keine weitere Dosis mehr eingenommen werden und es sind entsprechende Untersuchungen durchzuführen.
Wie andere 5-HT1B/1D-Rezeptoragonisten sollte Rizatriptan nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen eine bislang nicht diagnostizierte Herzerkrankung wahrscheinlich ist, oder ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) vorliegt [z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Diabetiker, Raucher oder Anwender einer Nikotinersatztherapie, Männer über 40 Jahre, postmenopausale Frauen, Patienten mit Schenkelblock und Patienten mit einer stark positiven Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung]. Durch kardiologische Untersuchungen lässt sich nicht unbedingt jeder Patient mit einer Herzerkrankung identifizieren, und in sehr seltenen Fällen traten nach Verabreichung von 5-HT1-Agonisten bei Patienten ohne vorher bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen schwerwiegende kardiale Ereignisse auf. Bei gesicherter koronarer Herzerkrankung darf Rizatriptan Glenmark nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten wurde mit Koronarspasmen in Zusammenhang gebracht. Während der Anwendung von 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten, darunter auch Rizatriptan, wurde in seltenen Fällen über Myokardischämie oder -infarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Andere 5-HT1B/1D-Agonisten (z. B. Sumatriptan) sollten nicht gemeinsam mit RIZATRIPTAN GLENMARK Tabletten eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Es wird empfohlen, nach Einnahme von Rizatriptan mindestens 6 Stunden zu warten, bevor Medikamente vom Ergotamin-Typ (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) eingenommen werden. Es müssen mindestens 24 Stunden nach Gabe eines Ergotamin-haltigen Arzneimittels vergehen, bevor Rizatriptan eingenommen wird. Obwohl in einer klinisch-pharmakologischen Studie, in der 16 gesunden männlichen Probanden Rizatriptan oral und Ergotamin parenteral verabreicht wurde, keine zusätzlichen vasospastischen Wirkungen beobachtet wurden, sind derartige additive Wirkungen theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3.).

Nach gleichzeitiger Gabe von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) wurde über ein Serotonin-Syndrom (einschließlich vermindertem Mentalstatus, autonom vegetativen Störungen und neuromuskulären Abweichungen) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend verlaufen. Ist die gleichzeitige Gabe von Rizatriptan mit einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine entsprechende Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei Dosiserhöhungen oder bei Gabe einer weiteren serotonergen Substanz (siehe Abschnitt 4.5.).

Bei gemeinsamer Gabe von Triptanen (5-HT1B/1D Agonisten) und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten.

Bei mit Triptanen, darunter Rizatriptan, behandelten Patienten können Angioödeme (z. B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem) auftreten.

Falls ein Angioödem der Zunge oder des Pharynx auftritt, ist der Patient bis zum Abklingen der Symptome medizinisch zu überwachen. Die Therapie muss sofort abgesetzt und durch ein Arzneimittel einer anderen Substanzklasse ersetzt werden.

Wird Rizatriptan Patienten verabreicht, die CYP 2D6-Substrate einnehmen, ist die Möglichkeit für Wechselwirkungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.5.).

Medikamenten-induzierter Kopfschmerz (MIKS)

Eine Langzeitanwendung jedes Schmerzmittels gegen Kopfschmerzen kann zu einer Verschlimmerung der Schmerzen führen. Liegt diese Situation vor oder besteht ein entsprechender Verdacht, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgesetzt werden. Die Verdachtsdiagnose MIKS besteht bei Patienten, die trotz (oder wegen) regelmäßiger Einnahme von Kopfschmerzmitteln häufig oder täglich unter Kopfschmerzen leiden.

Rizatriptan Glenmark enthält Aspartam (E951) als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergotamin, Ergotamin-Derivate (einschließlich Methysergid), andere 5-HT-1B/1D-Rezeptor-Agonisten:
Aufgrund einer additiven Wirkung wird bei gleichzeitiger Anwendung von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotamin-Derivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT1B/1D - Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan) das Risiko einer Konstriktion der Koronararterien und einer hypertensiven Wirkung erhöht. Diese Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Monoaminooxidase-Hemmer:
Rizatriptan wird hauptsächlich über das Monoaminooxidase Isoenzym A metabolisiert (MAO-A). 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 für eine Konstriktion der Koronararterien und hypertensive Episoden, ist die Gabe von Rizatriptan Glenmark an Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Beta-Blocker:
Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan können bei gleichzeitiger Gabe von Propranolol erhöht sein. Dieser Anstieg ist höchstwahrscheinlich auf eine metabolische First-Pass-Wechselwirkung zwischen diesen beiden Substanzen zurückzuführen, zumal die MAO-A bei der Metabolisierung sowohl von Rizatriptan als auch von Propranolol eine Rolle spielt. Diese Wechselwirkung führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und der Cmax um 70–80 %. Bei Patienten, die Propranolol erhalten, sollte die 5 mg Dosis von Rizatriptan Glenmark angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan durch Nadolol und Metoprolol nicht verändert.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Serotonin-Syndrom:
Es gab Berichte, in denen bei Patienten nach Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Triptanen Symptome beschrieben wurden, die einem Serotonin-Syndrom (unter anderem veränderter mentaler Status, vegetative Labilität und neuromuskuläre Auffälligkeiten) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Rizatriptan Cytochrom P450 2D6 (CYP 2D6) hemmt. Klinische Daten zu Wechselwirkungen sind nicht verfügbar. Wird Rizatriptan Patienten verabreicht, die CYP 2D6-Substrate einnehmen, ist die Möglichkeit für Wechselwirkungen zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft ist nicht geklärt. Tierexperimentelle Studien geben keinen Hinweis darauf, dass Dosen, die den therapeutischen Bereich übersteigen, schädigende Effekte auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus, auf den Verlauf der Trächtigkeit, die Geburt sowie die postnatale Entwicklung haben.

Da tierexperimentelle Reproduktions- und Entwicklungsstudien nicht immer Vorhersagen der Auswirkungen beim Menschen erlauben, sollte Rizatriptan in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn es eindeutig nötig ist.

Stillzeit

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Rizatriptan in sehr starkem Umfang in die Muttermilch übertritt. Eine vorübergehende geringfügige Abnahme des Körpergewichts der Jungtiere bei Entwöhnung konnte lediglich beobachtet werden, 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 bei Frauen in der Stillzeit nur mit Vorsicht erfolgen. Für 24 Stunden nach der Einnahme ist das Stillen zu vermeiden, um die Belastung des Säuglings zu minimieren.

Fruchtbarkeit

Auswirkungen auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht. Tierstudien haben nur minimale Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei Plasmakonzentrationen weit oberhalb der bei der Behandlung von Menschen vorkommenden Konzentrationen (mehr als 500-fach höher) gezeigt.

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

Rizatriptan Glenmark hat moderate Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Migräne bzw. die Behandlung mit Rizatriptan Glenmark kann bei manchen Patienten Somnolenz hervorrufen. Bei einigen Patienten wurde unter Rizatriptan Glenmark auch über Schwindel berichtet. Daher sollten die Patienten prüfen, ob sie bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von Rizatriptan Glenmark zur Verrichtung komplexer Tätigkeiten in der Lage sind.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit 8630 erwachsenen Patienten wurde Rizatriptan (als Tabletten und als Lyophilisat zum Einnehmen) bis zu einem Jahr untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Schwindel, Schläfrigkeit, Schwäche und Müdigkeit. Folgende Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien erhoben und/oder nach der 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).

Systemorgan-Klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt[2]**
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeits-reaktionen, Anaphylaxie / anaphyl-aktoide Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Desorientiertheit, Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte geistige Leistungsfähigkeit.	Ataxie, Vertigo, Geschmacksstörungen / schlechter Geschmack, Tremor, Synkope.		Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen		
Herzerkrankungen	Palpitation	Arrhythmie, EKG-Anomalien, Tachykardie	zerebrovaskuläres Ereignis (Die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für Koronararterien-erkrankung auf), Bradykardie.	myokardiale Ischamie oder Myokardinfarkt (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienerkrankung auf).
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Periphere vaskuläre Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Rachenbeschwerden	Atemnot	Keuchen	Magenintoleranz[3] Orale Geschwürbildung[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie	Durst		Ischämische Kolitis

Systemorgan-Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Wallungen	Pruritus, Urtikaria, Angioödem (z. B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem) (für Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4), Hautausschlag, Schwitzen.		Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-Bindegwebs- und Knochen-erkrankungen	Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Steifigkeit.	Verspannungen in bestimmten Körperregionen, Muskelschwäche, Gesichtsschmerz, Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie/ Müdigkeit, Schmerzen im Bauch oder in der Brust.			

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 aufeinanderfolgenden Dosen im Abstand von 2 Stunden verabreicht) wurde von über 300 erwachsenen Patienten allgemein gut vertragen; die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren Schwindel und Schläfrigkeit.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie mit 12 erwachsenen Probanden, die Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg (innerhalb von 4 Stunden) erhielten, zeigten zwei Probanden Synkopen und/oder Bradykardie. In einem Fall litt eine 29-jährige Probandin 3 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (über zwei Stunden verabreicht) an Erbrechen, Bradykardie und Schwindel. 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, litt vorübergehend an Schwindel, Synkope, Inkontinenz und einer systolischen Pause von 5 Sekunden (auf dem EKG-Monitor) unmittelbar nach einer schmerzhaften Venenpunktion. Die Venenpunktion wurde zwei Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (über vier Stunden verabreicht) durchgeführt.

Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan nach einer Überdosierung zu Hypertonie oder anderen, schwerwiegenderen kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine gastrointestinale Dekontamination (z. B. Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle) sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosierung von Rizatriptan Glenmark erwogen werden. Die klinische und elektrokardiographische Überwachung ist über mindestens 12 Stunden fortzusetzen, selbst wenn keine klinischen Symptome vorhanden sind.

Die Wirkungen einer Hämo- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel; selektive Serotonin-5HT1-Agonisten
ATC-Code: N02CC04

Wirkmechanismus: Selektive Serotonin-(5-HT1B/1D-Rezeptor)-Agonisten
Rizatriptan bindet selektiv und mit hoher Affinität an humane 5-HT1B und 5-HT1D-Rezeptoren und hat wenig oder keine Affinität oder pharmakologische Wirkung an 5-HT2, 5-HT3; adrenergen alpha1, alpha2 oder beta; D1, D2, dopaminergen, H1-histaminergen, muskarinergen oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Aktivität von Rizatriptan in der Behandlung des Migränekopfschmerzes kann auf die agonistischen Wirkungen auf die 5-HT1B- und 5-HT1D -Rezeptoren an den extrazerebralen intrakraniellen Blutgefäßen zurückgeführt werden, von denen man annimmt, dass sie während eines Anfalls dilatiert werden, und auf die sensorischen Trigeminus-Nerven, die sie innervieren. Die Aktivierung dieser 5-HT1B- und 5-HT1D-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der Schmerz verursachenden intrakraniellen Blutgefäße und einer Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden führen; dies führt zu

einer verminderten Entzündung in den empfindlichen Geweben und verringert die Übertragung zentraler Schmerzsignale des Trigeminus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Erwachsene
Die Wirksamkeit von Rizatriptan in der Akutbehandlung von Migräneanfällen wurde in vier placebokontrollierten Multicenter-Studien mit insgesamt mehr als 2.000 Patienten nachgewiesen, die über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr mit Rizatriptan 5 oder 10 mg behandelt wurden. Bereits 30 Minuten nach der Einnahme wurde der Kopfschmerz gelindert und die zwei Stunden nach der Verabreichung erhobenen Ansprechraten (Verminderung der Kopfschmerzintensität von mittelstark oder stark auf leicht oder nicht mehr vorhanden) betrugen für die 10 mg-Tablette 67-77 %, für die 5 mg-Tablette 60-63 % und für Placebo 23-40 %. Obwohl Patienten, die auf die initiale Rizatriptan-Gabe nicht ansprachen, zur Behandlung desselben Anfalls keine zweite Dosis erhielten, bestand dennoch die Wahrscheinlichkeit, dass sie bei einer späteren Attacke auf die Behandlung ansprachen. Rizatriptan verminderte bzw. linderte auch die mit Migräneattacken einhergehende Funktionseinschränkung, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie.

Rizatriptan bleibt auch bei menstruationsbedingter Migräne, d. h., Migräne, die 3 Tage vor oder nach Menstruationsbeginn auftritt, wirksam.

Jugendliche (12 – 17 Jahre)
Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten bei padiatrischen 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 Studie mit einer verbesserten („enriched“) Population wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt der Schmerzfreiheit (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 Glenmark 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 Glenmark 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 Gabe rasch und vollständig resorbiert.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt ungefähr 40–45 % und die mittlere maximale Plasmakonzentration (Cmax) wird nach etwa 1 – 1,5 Stunden (T_{max}) erreicht. Die Verabreichung einer oralen Tablettendosis 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
Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption von Rizatriptan aus der Schmelztablette wurde nicht untersucht. Für die 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 den Mahlzeiten eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Rizatriptan wird minimal an Plasmaproteine (14 %) gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt bei Männern etwa 140 Liter und bei Frauen 110 Liter.

Biotransformation
Primär wird Rizatriptan mittels oxidativer Desaminierung durch Monoaminooxidase-A (MAO-A) zu dem pharmakologisch inaktiven Metaboliten Indolessigsäure metabolisiert. In geringem Maß wird N–Monodesmethyl-Rizatriptan gebildet, ein Metabolit mit ähnlicher Wirkung an den 5-HT1B/1D-Rezeptoren wie die Muttersubstanz, der aber nicht wesentlich zur pharmakodynamischen Aktivität von Rizatriptan beiträgt. Die Plasmakonzentration von N-Mono-desmethyl-Rizatriptan beträgt etwa 14 % derjenigen der Muttersubstanz, die Elimination erfolgt mit vergleichbarer Geschwindigkeit. Zu den weiteren Nebenmetaboliten gehören das N-Oxid, der 6-Hydroxy-Metabolit und das Sulfatkonjugat des

6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser Nebenmetaboliten ist pharmakologisch aktiv. Nach oraler Gabe von 14C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17 % der zirkulierenden Plasmaradioaktivität 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 Plasma-Halbwertzeit von Rizatriptan beträgt bei Männern und Frauen im Durchschnitt 2–3 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei Männern bei durchschnittlich 1000–1500 ml/min und bei Frauen bei 900–1100 ml/min, wobei etwa 20–30 % auf die renale Clearance entfallen.
Nach oraler Gabe von 14C-markiertem Rizatriptan werden ca. 80 % der Radioaktivität mit dem Urin und ca. 10 % 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 in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden, während 51 % in Form des Metaboliten Indolessigsäure ausgeschieden werden. Höchstens 1 % wird im Urin in Form des aktiven N-Mono-desmethyl-Metaboliten ausgeschieden.

Wird Rizatriptan nach dem maximalen Dosierungsschema angewendet, bleibt eine Wirkstoffkumulation im Plasma von einem Tag zum nächsten aus.

Charakteristika bei speziellen 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 Cmax war 11 % niedriger und die t_{max} war ungefähr gleich. Dieser offensichtliche pharmakokinetische Unterschied war klinisch nicht relevant.

Ältere Patienten:
Die beobachteten Plasmakonzentrationen von Rizatriptan bei älteren Personen (Alter 65–77 Jahre) waren jenen ähnlich, die bei jungen Erwachsenen beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche:
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): Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgrund leichter alkoholbedingter Leberzirrhose waren nach oraler Gabe die Plasmakonzentrationen ähnlich jenen, die bei jungen männlichen und weiblichen Probanden beobachtet wurden. Eine signifikante Erhöhung der AUC (50 %) und der Cmax (25 %) wurde bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child – Pugh-Score 7) beobachtet. Bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score >7 (schwere Leberfunktions-störung) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10–60 ml/min/1,73 m^2) unterschied sich die AUC von Rizatriptan nicht signifikant von jener gesunder Personen. Bei Patienten mit Hämodialyse (Kreatinin-Clearance <10 ml/l/min/1,73 m^2) war die AUC von Rizatriptan etwa um 44 % größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die maximale Plasmakonzentration von Rizatriptan war bei allen Graden der Nierenfunktionsstörung mit jener bei gesunden Personen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Aspartam (E951)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Pfefferminz-Aroma (enthält natürliche Aromastoffe und Stärke, modifiziert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten
3, 6 oder 18 Tabletten

Rizatriptan Glenmark 10 mg Tabletten
3, 6, 12 oder 18 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Entsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited
Laxmi House, 2B Draycott Avenue
HA3 0BU Kenton, Harrow, Middlesex
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten
76202.00.00

Rizatriptan Glenmark 10 mg Tabletten
76203.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig