1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Rizatriptan
(als Rizatriptanbenzoat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
4 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Rizatriptan Glenmark sollte nicht prophylaktisch angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (ab 18 Jahren)

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.

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

- Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Zwischen der Einnahme von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens 2 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion.
- Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion.

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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.

Art der Anwendung

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).

Rizatriptan Glenmark ist alternativ auch als Schmelztabletten verfügbar.

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 2 Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

Rizatriptan Glenmark ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung oder schwerer Niereninsuffizienz.

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

Mäßige oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.

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

Periphere Gefäßerkrankung.

Gleichzeitige Verabreichung von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rizatriptan Glenmark sollte nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. Rizatriptan Glenmark 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 assoziiert sein, die intensiv sein und auch im Rachen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen lassen, soll keine weitere Dosis eingenommen und entsprechende Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

Wie andere 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten sollte Rizatriptan nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen wahrscheinlich eine bisher nicht erkannte Herzerkrankung vorliegt, oder an Patienten mit einem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) [z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Diabetiker, Raucher und Anwender einer Nikotin-Substitutionstherapie, Männer über 40 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 bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verabreichung von 5-HT_1-Agonisten schwerwiegende kardiale Zwischenfälle auf. Bei bestehender KHK darf Rizatriptan Glenmark nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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-$HT_{1B/1D}$-Agonisten (z. B. Sumatriptan) sollten nicht gemeinsam mit Rizatriptan Glenmark Tabletten eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Es wird empfohlen, nach der Anwendung von Rizatriptan mindestens 6 Stunden verstreichen zu lassen, bis Arzneimittel vom Ergotamintyp angewendet werden (z. B. Ergotamin, Dihydro-Ergotamin oder Methysergid). Nach der Anwendung eines ergotaminhaltigen Arzneimittels sollten mindestens 24 Stunden vergehen, bis Rizatriptan angewendet wird. 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-$HT_{1B/1D}$-Agonisten) und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, treten möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auf.

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

Medikamenten-induzierter Kopfschmerz (MIKS)

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

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, 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 Blutdruckanstieg ist die Verabreichung von Rizatriptan Glenmark 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_{max} um 70 - 80 %. Bei Patienten, die Propranolol einnehmen, sollten Rizatriptan Glenmark 5 mg Tabletten 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 (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome beschrieben wurden, die einem Serotoninsyndrom (einschließlich veränderten mentalen Status, autonom vegetativer Symptome und neuromuskulärer Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien zeigten, dass Rizatriptan Cytochrom P450 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

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 - 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko nach Exposition im ersten Trimenon hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rizatriptan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon vor. Falls klinisch notwendig, kann eine Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Rizatriptan wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden, mit einer durchschnittlichen relativen Säuglingsdosis von weniger als < 1 % (weniger als 6 % im ungünstigsten Fall auf Grundlage der C_{max} in der Muttermilch). Rizatriptan sollte bei stillenden Frauen mit Vorsicht angewendet werden. Die Exposition des Säuglings kann minimiert werden, indem nach der Einnahme von Rizatriptan für 12 Stunden auf das Stillen verzichtet wird.

Fertilität

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

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

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, 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 [auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar])

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten:	Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig:	Schlaflosigkeit.
Gelegentlich:	Desorientiertheit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit.
Gelegentlich: Ataxie, Vertigo, Geschmacksstörungen/ schlechter Geschmack, Tremor, Synkope.
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Serotoninsyndrom.

Augenerkrankungen:
Gelegentlich: Verschwommensehen.

Herzerkrankungen:
Häufig: Palpitationen.
Gelegentlich: Arrhythmie, EKG-Anomalien, Tachykardie.
Selten: zerebrovaskuläres Ereignis (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterien-erkrankung auf), Bradykardie.
Nicht bekannt: myokardiale Ischämie oder Myokardinfarkt (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 Brustraums 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 Unterhautgewebes:
Häufig: Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush).
Gelegentlich: Juckreiz, Urtikaria, Angioödem (z. B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4), Hautausschlag, Schwitzen.
Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
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 Schmerzen im Brustkorb.

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 arzneimittel-bedingten 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 schwerwiegenderen kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis Rizatriptan Glenmark 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: Migränemittel; selektive Serotonin-5HT$_1$-Rezeptoragonisten
ATC-Code: N02CC04

Wirkmechanismus: Selektive Serotonin-(5-HT$_{1B/1D}$-Rezeptor)agonisten

Rizatriptan bindet selektiv mit hoher Affinität an menschliche 5-HT$_{1B}$- und 5-HT$_{1D}$-Rezeptoren und hat nur einen geringen oder gar keinen Effekt oder pharmakologische Aktivität auf 5-HT$_2$-, 5-HT$_3$-, alpha$_1$-, alpha$_2$- oder betaadrenerge, D$_1$-, D$_2$-, dopaminerge, histaminerge H$_1$-, Muskarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.
Die therapeutische Wirksamkeit von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen hängt wohl mit seinen agonistischen Effekten an den 5-HT$_{1B}$- und 5-HT$_{1D}$-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$_{1B}$- und 5-HT$_{1D}$-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der schmerzerzeugenden 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 in der Akuttherapie von Migräneattacken wurde in vier multizentrischen placebokontrollierten Studien an über 2 000 Patienten untersucht, die bis zu einem Jahr lang Rizatriptan 5 mg oder 10 mg Tabletten 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 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 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 Wirksamkeits-endpunkt der Schmerzfreiheit (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf keine Schmerzen) 2 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 2 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-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 Tablettendosis zusammen mit einem fettreichen Frühstück hatte keinen Effekt auf das Ausmaß der Resorption von Rizatriptan, allerdings wurde die Resorption um etwa eine 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

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 Indolessigsäuremetabolit metabolisiert. In geringem Ausmaß wird N-Monodesmethyl-Rizatriptan, ein Metabolit mit ähnlicher Wirkung am 5-$HT_{1B/1D}$-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 ^{14}C-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 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 ^{14}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 Indolessigsäuremetaboliten zur Exkretion kommen. Höchstens 1 % wird im Urin in Form des aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten ausgeschieden.

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

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.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenen Potential, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Metabolismus 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

3, 6 oder 18 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

76202.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig