

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg Schmelztabletten

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg

Jede Schmelztablette enthält 5 mg Rizatriptan (als Benzoat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 2,8 mg Aspartam und bis zu 28 Nanogramm Sulfite.

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Rizatriptan (als Benzoat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Schmelztablette enthält 5,6 mg Aspartam und bis zu 56 Nanogramm Sulfite.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg

Weiß bis grau-weiße, runde, flache Tabletten mit der Prägung „RZT“ auf einer Seite und „5“ auf der anderen Seite.

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg

Weiß bis grau-weiße, runde, flache Tabletten mit der Prägung „RZT“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene ab 18 Jahre

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg.

Einnahme weiterer Dosen

Einzel Dosen sollten mindestens 2 Stunden auseinander liegen; innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums sollten nicht mehr als 2 Dosen eingenommen werden.

- *Wiederkehrende Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden*

Falls die Kopfschmerzen nach Besserung des ersten Migräneanfalls wieder auftreten, kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Die oben genannten Dosierungsbeschränkungen sollten beachtet werden.

- *Bei Nichtansprechen*

Die Wirksamkeit einer 2. Dosis für die Therapie derselben Attacke, wenn die Initialdosis nicht effektiv war, wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Wenn ein Patient auf die 1. Dosis nicht anspricht, sollte daher für dieselbe Attacke keine 2. Dosis eingenommen werden.

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

Bestimmte Patienten sollten die niedrigere Dosis (5 mg) von Rizatriptan erhalten, insbesondere folgende Patientengruppen:

- Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Zwischen der Anwendung von Rizatriptan und der Anwendung von Propranolol sollten mindestens 2 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz
- Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz

Zwischen den Einnahmen sollten mindestens 2 Stunden liegen; innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums sollten nicht mehr als 2 Dosen eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rizatriptan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Rizatriptan Schmelztabletten sollten nicht prophylaktisch angewendet werden.

Rizatriptan Schmelztabletten brauchen nicht mit Flüssigkeit eingenommen zu werden.

Die Tablette wird auf die Zunge gelegt, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel hinuntergeschluckt wird. Die Schmelztabletten können in Situationen eingesetzt werden, in denen keine Flüssigkeit verfügbar ist, oder um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die bei Einnahme von Tabletten mit Flüssigkeit auftreten können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern oder Anwendung innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz.
- Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.
- Mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.
- Manifeste koronare Herzerkrankung einschließlich ischämischer Herzerkrankungen (Angina pectoris, anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder dokumentierte stumme Ischämie), Anzeichen und 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 sollte nur bei Patienten mit eindeutiger Diagnose einer Migräne angewendet werden. Rizatriptan sollte nicht bei Patienten mit Basilar- oder hemiplegischer Migräne eingesetzt werden.

Rizatriptan sollte nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen angewendet werden, d. h. solcher Kopfschmerzen, die mit potenziell ernsthaften Erkrankungen assoziiert sein könnten (z. B. Schlaganfall, Aneurysmenruptur), bei denen eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion gefährlich sein könnte.

Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen einschließlich Schmerzen und Engegefühl in der Brust verbunden sein, die intensiv sein und auch den Rachen betreffen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen lassen, sollte keine weitere Dosis eingenommen, und es sollten entsprechende Untersuchungen 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-diagnostizierte Herzerkrankung vorliegt oder an Patienten mit einem Risiko einer koronaren Herzerkrankung (KHK) (z. B. Patienten mit Hypertonie, Diabetes, Raucher oder Anwender einer Nikotin-Substitutionstherapie, Männer über 40 Jahre, Frauen nach der Menopause, Patienten mit Schenkelblock und solche mit einer stark positiven Familienanamnese für KHK). Bei kardiologischen Untersuchungen wird möglicherweise nicht jeder Patient mit einer Herzerkrankung erkannt, und in sehr seltenen Fällen traten bei

Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung nach Anwendung von 5-HT₁-Agonisten schwerwiegende kardiale Ereignisse auf. Patienten mit bestehender KHK dürfen kein Rizatriptan erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten wurden mit koronaren Vasospasmen in Zusammenhang gebracht. Während einer Therapie mit 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten einschließlich Rizatriptan wurde in seltenen Fällen über myokardiale Ischämie oder Myokardinfarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es wird empfohlen, nach Anwendung von Rizatriptan mindestens 6 Stunden zu warten, bevor eine Anwendung von Arzneimitteln vom Ergotamin-Typ (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) erfolgt. Zwischen der Anwendung eines ergotaminhaltigen Arzneimittels und der Einnahme von Rizatriptan sollten mindestens 24 Stunden liegen. Obwohl in einer klinisch-pharmakologischen Studie, in der 16 gesunde Männer orales Rizatriptan und parenterales Ergotamin erhalten hatten, keine additiven vasospastischen Effekte beobachtet wurden, sind derartige additive Wirkungen doch theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).

Nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) wurde über ein Serotoninsyndrom (einschließlich verändertem mentalem Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) 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 empfohlen, insbesondere zu Therapiebeginn, bei Dosiserhöhungen oder bei Gabe 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 häufiger Nebenwirkungen auf.

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

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

Medikamenteninduzierter Kopfschmerz (MIKS)

Eine Langzeitanwendung jeglichen Schmerzmittels gegen Kopfschmerzen kann zu einer Verschlimmerung der Kopfschmerzen 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 Medikamenten gegen Kopfschmerzen.

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma enthält Aspartam, Natrium und Sulfite

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg

Dieses Arzneimittel enthält 2,8 mg Aspartam pro Schmelztablette.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin.

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg

Dieses Arzneimittel enthält 5,6 mg Aspartam pro Schmelztablette.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin.

Dieses Arzneimittel kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Schmelztablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Sulfite, die selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Aufgrund einer additiven Wirkung erhöht die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan) das Risiko für eine Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und hypertensive Effekte. Diese Kombination ist 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-Hemmers 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 hypertensiven Episoden ist die Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Betablocker

Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan können bei gleichzeitiger Gabe von Propranolol erhöht sein. Diese Erhöhung beruht höchstwahrscheinlich auf einer Wechselwirkung zwischen den beiden Wirkstoffen im Rahmen des First-pass-Metabolismus, da MAO-A sowohl bei der Metabolisierung von Rizatriptan als auch bei Propranolol eine Rolle spielt. Diese Interaktion führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und C_{max} um 70-80 %. Bei Patienten unter Behandlung mit Propranolol sollte eine Dosis von 5 mg Rizatriptan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Serotoninsyndrom

Es hat Berichte gegeben, in denen bei Patienten nach Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome beschrieben wurden, die einem Serotoninsyndrom (einschließlich verändertem mentalem Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Rizatriptan Cytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) inhibiert. Klinische Daten zu Wechselwirkungen liegen nicht vor. Bei Patienten, die bereits Substrate des CYP2D6 anwenden, sollte die Möglichkeit einer Wechselwirkung erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 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 Plasmakonzentrationen, die weit über die humantherapeutischen Konzentrationen hinausgehen (mehr als 500fach).

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

Migräne oder die Behandlung mit Rizatriptan kann bei manchen Patienten Somnolenz hervorrufen. Bei manchen Patienten wurde unter Rizatriptan auch von Schwindelgefühl berichtet. Daher sollten die Patienten bei Migräneanfällen und nach der Einnahme von Rizatriptan 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 in klinischen Studien am häufigsten verzeichneten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl, Somnolenz und Asthenie/Müdigkeit.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Desorientiertheit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Somnolenz, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte geistige Leistungsfähigkeit

Gelegentlich: Ataxie, Vertigo, Geschmacksstörungen/schlechter Geschmack, Tremor, Synkope

Nicht bekannt: Krampfanfälle, Serotoninsyndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Gelegentlich: Arrhythmie, EKG-Anomalien, Tachykardie

Selten: zerebrovaskuläres Ereignis (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienerkrankung auf), Bradykardie

Nicht bekannt: myokardiale Ischämie oder 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 Mediastinums

Häufig: Rachenbeschwerden

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: pfeifende Atemgeräusche

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie

Gelegentlich: Durst

Nicht bekannt: ischämische Kolitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush)

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

Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Steifigkeit

Gelegentlich: Verspannungen in verschiedenen Körperregionen, Muskelschwäche, Gesichtsschmerzen, Muskelschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie/Müdigkeit, Bauch- oder Brustschmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Dosis von 40 mg Rizatriptan (entweder als Einzeldosis oder in 2 aufeinander folgenden Dosen im Abstand von 2 Stunden) wurde von mehr als 300 erwachsenen Patienten allgemein gut vertragen; die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren dabei Schwindelgefühl und Somnolenz.

In einer klinisch-pharmakologischen Studie an 12 erwachsenen Probanden, die Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg (innerhalb von 4 Stunden) erhalten hatten, erlitten 2 Probanden eine Synkope und/oder Bradykardie. Bei einer Probandin - einer 29-jährigen Frau - ist es 3 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (verabreicht über 2 Stunden) zu Erbrechen, Bradykardie und Schwindelgefühl gekommen. Eine Stunde nach Beginn der anderen Symptome wurde ein AV-Block 3. Grades, der auf Atropin ansprach, beobachtet. Der 2. Proband - ein 25-jähriger Mann - erlitt unmittelbar nach einer schmerzhaften Venenpunktion vorübergehend Schwindelgefühl, eine Synkope, Inkontinenz und eine systolische Pause von 5 Sekunden (auf dem EKG-Monitor). Die Venenpunktion wurde 2 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (auf 4 Stunden verteilt) vorgenommen.

Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan nach einer Überdosis zu Hypertonie oder anderen, schwerwiegenderen kardiovaskulären Symptomen kommen. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosierung von Rizatriptan sollte eine Entgiftung des Gastrointestinaltrakts (z. B. Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle) in Betracht gezogen werden. Die klinische und elektrokardiographische Überwachung sollte mindestens 12 Stunden lang fortgesetzt werden, selbst wenn keine klinischen Symptome zu beobachten sind.

Die Auswirkungen einer Hämo- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan sind unbekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Migränemittel; selektive Serotonin-(5-HT_{1B/1D})-Agonisten

ATC-Code: N02CC04

Wirkmechanismus

Rizatriptan bindet selektiv und mit hoher Affinität an humane 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-, adrenerge alpha-1-, alpha-2- oder beta-, D1-, D2-, dopaminerge, histaminerge H₁-, Muscarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Aktivität von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen beruht wohl auf seinen agonistischen Effekten an 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren auf den extrazerebralen intrakraniellen Blutgefäßen, die - so wird angenommen - während einer Attacke dilatieren, sowie auf die sensorischen Trigeminusnerven, die diese innervieren. Die Aktivierung dieser 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der Schmerz erzeugenden intrakraniellen Blutgefäße und einer Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden führen; dies bewirkt eine verminderte Entzündung in den empfindlichen Geweben und geringere Übertragung von zentralen trigeminalen Schmerzsignalen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten zur akuten Behandlung von Migräneattacken wurde in 2 randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudien mit ähnlichem Design wie die Studien mit Rizatriptan-Tabletten untersucht. In einer Studie (n = 311) lagen die Ansprechraten 2 Stunden nach Anwendung von 5 bzw. 10 mg Rizatriptan Schmelztabletten bei ungefähr 66 % für 5 mg bzw. 10 mg Rizatriptan im Vergleich zu 47 % in der Placebogruppe. In einer größeren Studie (n = 547) belief sich die Ansprechraten 2 Stunden nach Einnahme der Rizatriptan Schmelztabletten zu 5 mg auf 59 % und nach Einnahme von 10 mg auf 74 % - gegenüber 28 % in der Placebogruppe. Durch Rizatriptan Schmelztabletten wurden die mit Migräneanfällen verbundene Funktionseinschränkung, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie gelindert. In einer der beiden klinischen Studien wurde unter der 10 mg-Dosis eine signifikante schmerzlindernde Wirkung bereits 30 Minuten nach Einnahme beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Wie Studien mit den Tabletten ergaben, ist Rizatriptan auch bei der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, d. h. bei Migräne, die innerhalb von 3 Tagen vor oder nach Einsetzen der Menstruation auftritt.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten bei Kindern und Jugendlichen (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) 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 Schmelztabletten erhielten, nicht statistisch signifikant von dem Anteil derjenigen, die Placebo erhielten (39,8 % vs. 30,4 %, p = 0,269).

Rizatriptan-Schmelztabletten ermöglichen den Migränepatienten die Behandlung ihrer Migräneanfälle, ohne Flüssigkeit schlucken zu müssen. Damit können die Patienten ihr Arzneimittel früher einnehmen, wenn z. B. keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, und können eine mögliche Verschlimmerung der gastrointestinalen Symptome durch die Flüssigkeitszufuhr vermeiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Schmelztabletten beträgt ca. 40-45 % und die mittleren Spitzenkonzentrationen im Plasma ($c_{\max}$) werden in etwa 1,58 Stunden ($t_{\max}$) erreicht. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach Gabe von Rizatriptan als Schmelztablette war im Vergleich zur Tablette um 30-60 Minuten länger.

Einfluss von Nahrung

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption von Rizatriptan aus den Schmelztabletten wurde nicht untersucht. Für die Rizatriptan Tabletten ist $t_{\max}$ um etwa 1 Stunde verzögert, wenn die Tabletten nach Nahrungsaufnahme verabreicht werden. Eine weitere Verzögerung in der Resorption von Rizatriptan kann auftreten, wenn die Schmelztabletten nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

Rizatriptan wird primär über oxidative Desaminierung durch Monoaminoxidase-A (MAO-A) zum pharmakologisch inaktiven Indoleessigsäuremetaboliten 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 Plasmakonzentration von N-Monodesmethyl-Rizatriptan beträgt etwa 14 % der Konzentration der Muttersubstanz, und die Elimination erfolgt mit ähnlicher Geschwindigkeit. Zu den weiteren, unbedeutenden Metaboliten zählen das N-Oxid, die 6-Hydroxy-Verbindung und das Sulfatkonjugat des 6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser weniger relevanten Metaboliten ist pharmakologisch aktiv. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17 % der zirkulierenden Plasmaradioaktivität verantwortlich.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung steigt die AUC bei Männern proportional und bei Frauen nahezu proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 10-60 Mikrogramm/kg an. 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 Plasmaclearance von Rizatriptan liegt bei Männern bei durchschnittlich 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 renal eliminiert werden.

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

Wenn Rizatriptan entsprechend der maximal empfohlenen Dosis angewendet wird, kommt es von einem Tag auf den anderen zu keiner Kumulation des Wirkstoffs im Plasma.

Spezielle Patientengruppen

Die folgenden Daten beruhen auf Studien mit Rizatriptan Tabletten.

Patienten mit einer 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 besaß keine klinische Bedeutung.

Ältere Patienten

Die bei älteren Probanden (Altersbereich: 65-77 Jahre) nach Einnahme der Tabletten beobachteten Plasmakonzentrationen von Rizatriptan 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 Schmelztablets bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 20-39 kg bzw. 10 mg Rizatriptan Schmelztablets bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg war im Vergleich zu der Exposition, die bei entsprechender Einzeldosisgabe von 10 mg Rizatriptan Schmelztablets 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 der Tabletten waren die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung aufgrund einer leichten alkoholbedingten Leberzirrhose ähnlich wie bei jungen männlichen und weiblichen Probanden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7) wurde eine signifikante Erhöhung der AUC (50 %) und der $C_{\max}$ (25 %) beobachtet. Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score > 7 (schwere Leberfunktionsstörung) nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Die AUC von Rizatriptan nach Einnahme der Tabletten unterschied sich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10-60 ml/min/1,73 m²) 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 Schweregraden der Nierenfunktionsstörung mit der gesunder Probanden vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciummetasilicat
- Crospovidon Typ A
- hochdisperses Siliciumdioxid
- mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- Aspartam (E 951)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Orangen-Aroma, süß (bestehend aus: Arabisches Gummi [E 414], Ascorbinsäure [E 300], Ethylbutyrat, Maltodextrin, Orangenöl, Propylenglycol [E 1520], Natrium, Sulfite)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Schmelztablets sind in Alu/Alu-Blisterpackungen und einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg
3, 6, 18 Schmelztabletten

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg
3, 6, 12, 18 Schmelztabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@lapharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 5 mg
71397.00.00

Rizatriptan lingual - 1 A Pharma 10 mg
71398.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
18. Februar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen
01. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig