

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rizatriptan Aurobindo 5 mg Schmelztabletten
Rizatriptan Aurobindo 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rizatriptan Aurobindo 5 mg Schmelztabletten:

Jede Schmelztablette enthält 7,265 mg Rizatriptanbenzoat, entsprechend 5 mg Rizatriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 1,870 mg Aspartam pro Schmelztablette.

Rizatriptan Aurobindo 10 mg Schmelztabletten:

Jede Schmelztablette enthält 14,53 mg Rizatriptanbenzoat, entsprechend 10 mg Rizatriptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 3,741 mg Aspartam pro Schmelztablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Rizatriptan Aurobindo 5 mg Schmelztabletten:

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „F24“ auf der einen Seite und einer glatten Oberfläche auf der anderen Seite; mit Pfefferminzgeschmack.

Rizatriptan Aurobindo 10 mg Schmelztabletten:

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „F25“ auf der einen Seite und einer glatten Oberfläche auf der anderen Seite; mit Pfefferminzgeschmack.

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

Allgemeines

Rizatriptan Aurobindo sollte nicht prophylaktisch angewendet werden.

Rizatriptan Aurobindo muss nicht in Kombination mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Schmelztablette ist in einer Blisterpackung aus Aluminium verpackt. Patienten sollten angewiesen werden, die Schmelztablette erst kurz vor der Einnahme aus der Blisterpackung zu entnehmen. Die Schmelztablette sollte dann mit trockenen Händen aus der Aluminiumblisterpackung entnommen und auf die Zunge gelegt werden. Sie löst sich dort auf und kann zusammen mit dem Speichel heruntergeschluckt werden.

Die Schmelztablette kann angewendet werden, wenn keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, oder um Übelkeit und Erbrechen zu verhindern, die mit der Einnahme von Tabletten in Kombination mit Flüssigkeit einhergehen können.

Dosierung

Erwachsene (über 18 Jahre)

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg.

Einnahme weiterer Dosen: Der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme einzelner Dosen sollte mindestens 2 Stunden betragen; es sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 2 Einzeldosen angewendet werden.

- *Wiederkehr der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden:* Wenn der Kopfschmerz nach der Besserung des initialen Migräneanfalls erneut eintritt, kann eine zusätzliche Einzeldosis eingenommen werden. Die oben angegebenen Dosisgrenzen sollten berücksichtigt werden.
- *Bei Nichtansprechen:* Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis zur Behandlung desselben Migräneanfalls bei unwirksamer Initialdosis wurde in kontrollierten Studien bisher nicht untersucht. Wenn ein Patient nicht auf die erste Dosis anspricht, sollte daher keine zweite Dosis zur Behandlung desselben Migräneanfalls eingenommen werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten, die nicht auf die Behandlung eines Migräneanfalls angesprochen haben, dennoch auf die Behandlung darauffolgender Migräneanfälle ansprechen können.

Einige Patienten sollten die geringere (5 mg) Dosis Rizatriptan erhalten. Dies gilt insbesondere für die folgenden Patientengruppen:

- Patienten unter Propranolol. Die Anwendung von Rizatriptan sollte mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden zur Anwendung von Propranolol erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz
- Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz

Der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme einzelner Dosen sollte mindestens 2 Stunden betragen; es sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 2 Einzeldosen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

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

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

Patienten über 65 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rizatriptan bei Patienten über 65 Jahren wurde bisher noch nicht systematisch untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Rizatriptan, Menthol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder Anwendung innerhalb von zwei Wochen nach dem Abbruch der Therapie mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

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

Rizatriptan ist bei Patienten mit vorbestehendem apoplektischen Insult (CVA) oder vorbestehender transitorischer ischämischer Attacke (TIA) kontraindiziert.

Mittelschwere bis schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.

Manifeste Erkrankung der Herzkranzgefäße, einschließlich ischämischer Herzerkrankung (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder dokumentierte stumme Ischämie), Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina.

Periphere Gefäßerkrankung.

Gleichzeitige Anwendung 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 angewendet werden, bei denen eine eindeutige Diagnose einer Migräne gestellt wurde. Rizatriptan sollte bei Patienten mit Basilarismigräne oder hemiplegischer Migräne nicht angewendet werden.

Rizatriptan sollte nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen angewendet werden, d. h. Kopfschmerzen, die mit potenziellen schwerwiegenden Erkrankungen (z. B. CVA, rupturiertes Aneurysma) in Zusammenhang stehen können und bei denen eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion schädliche Wirkungen haben könnte.

Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen, einschließlich Schmerzen und Engegefühl im Brustkorb, in Zusammenhang stehen, die ausgeprägt sein und den Halsbereich betreffen können (siehe Abschnitt 4.8). Wenn der Verdacht besteht, dass diese Symptome Hinweise auf eine ischämische Herzerkrankung darstellen, sollte keine weitere Dosis mehr eingenommen und eine angemessene Untersuchung durchgeführt werden.

Rizatriptan sollte, wie andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten auch, bei Patienten, bei denen das Vorliegen einer unerkannten Herzerkrankung wahrscheinlich ist, oder die ein

Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) aufweisen [z. B. Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus, Raucher oder Anwender von Nikotinersatztherapien, Männer über 40 Jahren, postmenopausale Frauen, Patienten mit Schenkelblock sowie Patienten mit einer ausgeprägten Familienanamnese für KHK], nicht ohne eingehende vorherige Untersuchung angewendet werden. Es ist möglich, dass durch Untersuchungen des Herzens nicht alle Patienten, bei denen eine Herzerkrankung vorliegt, tatsächlich identifiziert werden. In sehr seltenen Fällen ist es bei Patienten ohne zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankung bei Anwendung von 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen gekommen. Bei Patienten mit diagnostizierter KHK sollte Rizatriptan Aurobindo nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten wurden mit Koronarspasmus in Zusammenhang gebracht. Bei der Anwendung von 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten, einschließlich Rizatriptan, wurde in seltenen Fällen von Myokardischämie oder -infarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es wird empfohlen, nach der Anwendung von Rizatriptan mindestens 6 Stunden zu warten, bevor Arzneimittel vom Ergotamin-Typ (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) angewendet werden. Der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung eines ergotaminhaltigen Präparats und der Anwendung von Rizatriptan sollte mindestens 24 Stunden betragen. Obwohl in einer klinischen pharmakologischen Studie mit 16 gesunden Männern, die orales Rizatriptan und parenterales Ergotamin erhalten haben, keine additiven vasospastischen Wirkungen beobachtet wurden, sind additive Wirkungen theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).

Ein Serotoninsyndrom (einschließlich veränderter geistiger Zustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Auffälligkeiten) wurde nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein.

Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Rizatriptan und einem SSRI bzw. SNRI klinisch abgesichert ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen. Dies gilt insbesondere bei Therapiebeginn, Dosiserhöhungen und bei zusätzlicher Verabreichung eines weiteren serotonergen Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.5).

Es kann bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen (5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten) und pflanzlichen johanniskrauthaltigen (*Hypericum perforatum*) Präparaten häufiger zu Nebenwirkungen kommen.

Angioödeme (z. B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge und Rachenödem) können bei Patienten unter der Behandlung mit Triptanen, zu denen auch Rizatriptan zählt, auftreten. Wenn ein Angioödem der Zunge oder des Rachens auftritt, sollte der Patient unter ärztlicher Beobachtung gestellt werden, bis die Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung sollte umgehend abgebrochen und durch einen Wirkstoff einer anderen Arzneimittelklasse ersetzt werden.

Das Potenzial für Wechselwirkungen sollte bei der Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die CYP2D6-Substrate einnehmen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Medikamenten-induzierter Kopfschmerz (MKS)

Eine Langzeitanwendung jeglichen Schmerzmittels gegen Kopfschmerzen kann zu einer Verschlimmerung führen. Wenn diese Situation eintritt oder vermutet wird, sollte

medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung unterbrochen werden. Die Verdachtsdiagnose eines MIKS besteht bei Patienten mit häufigem oder täglichem Kopfschmerz trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Medikationen gegen Kopfschmerz.

Sonstige Bestandteile:

Aspartam

Rizatriptan Aurobindo enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Aufgrund additiver Wirkungen 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 einer Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und hypertensiver Wirkungen. Diese Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Monoaminoxidase-Hemmer:

Die Metabolisierung von Rizatriptan erfolgt primär über den Subtyp A der Monoaminoxidase (MAO-A). Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan und seinem aktiven N-Mono-Desmethyl-Metaboliten erhöhten sich bei gleichzeitiger Anwendung eines selektiven reversiblen MAO-A-Hemmers. Bei nicht selektiven reversiblen (z. B. Linezolid) und irreversiblen MAO-Hemmern wird von ähnlichen bzw. größeren Wirkungen ausgegangen. Aufgrund des Risikos einer Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und hypertensiver Episoden ist die Anwendung von Rizatriptan bei Patienten unter MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Betablocker:

Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan können sich bei gleichzeitiger Anwendung von Propranolol erhöhen. Dieser Anstieg ist höchstwahrscheinlich auf eine den First-Pass-Effekt beeinflussende Wechselwirkung zwischen den beiden Arzneimitteln zurückzuführen, da MAO-A beim Metabolismus von sowohl Rizatriptan als auch Propranolol eine Rolle spielt. Diese Wechselwirkung führt zu einem durchschnittlichen Anstieg der AUC-Werte und von C_{max} von 70-80 %. Bei Patienten, die Propranolol erhalten, sollte die 5-mg-Dosis Rizatriptan Aurobindo angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie führten Nadolol und Metoprolol nicht zu einer Veränderung der Rizatriptan-Konzentrationen im Plasma.

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

Es wurde nach Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen von Patienten berichtet, die Symptome aufwiesen, die mit einem Serotoninsyndrom

einhergehen (einschließlich veränderter geistiger Zustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Auffälligkeiten) (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Rizatriptan das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) hemmt. Klinische Daten zu Wechselwirkungen sind nicht verfügbar. Das Potenzial für Wechselwirkungen sollte bei der Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die CYP2D6-Substrate einnehmen, berücksichtigt 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

Die Wirkungen auf die Fertilität beim Menschen wurden bisher noch nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigten nur bei Plasmakonzentrationen, die die humantherapeutischen Konzentrationen bei Weitem überstiegen (mehr als das 500-Fache), minimale Wirkungen auf die Fertilität.

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

Migräne oder die Behandlung mit Rizatriptan kann bei einigen Patienten zu Somnolenz führen. Es wurde bei einigen Patienten, die Rizatriptan erhielten, auch von Schwindel berichtet. Patienten sollten daher ihre Fähigkeit zum Durchführen komplexer Aufgaben bei Migräneanfällen und nach der Anwendung von Rizatriptan realistisch einschätzen.

4.8 Nebenwirkungen

Rizatriptan (als Tablette und als Schmelztablette) wurde bei 8630 erwachsenen Patienten bis zu einem Jahr in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien ausgewertet wurden, waren Schwindelgefühl, Somnolenz und Asthenie/Ermüdung. Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Desorientierung, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz, Parästhesie, Kopfschmerz, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit

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

Nicht bekannt: Krampfanfälle, Serotoninsyndrom

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen:

Häufig: Palpitation

Gelegentlich: Arrhythmien, EKG-Anomalien, Tachykardie

Selten: apoplektischer Insult (die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde bei Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung berichtet), Bradykardie

Nicht bekannt: myokardiale Ischämie oder Myokardinfarkt (die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde bei Patienten mit Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung berichtet)

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallungen

Nicht bekannt: periphere vaskuläre Ischämie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: pharyngeale Beschwerden

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Giemen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie

Gelegentlich: Durst

Nicht bekannt: ischämische Kolitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hitzegefühl

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Angioödem (z. B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge und pharyngeales Ödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4), Ausschlag, Schwitzen

Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse

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: Asthenie/Ermüdung, Abdominalschmerz oder Brustkorbschmerz

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

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 Einzeldosen mit einem zeitlichen Abstand von 2 Stunden zwischen den beiden Dosen) wurde von mehr als 300 erwachsenen Patienten im Allgemeinen gut vertragen. Schwindelgefühl und Somnolenz stellten die häufigsten arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen dar.

Bei einer klinischen pharmakologischen Studie mit 12 erwachsenen Studienteilnehmern, die Rizatriptan erhielten, entwickelten zwei Studienteilnehmer eine Synkope und/oder Bradykardie bei einer kumulierten Gesamtdosis von 80 mg (Verabreichung über einen Zeitraum von vier Stunden). Bei einer Studienteilnehmerin im Alter von 29 Jahren kam es drei Stunden nach der Einnahme von insgesamt 80 mg Rizatriptan (Verabreichung über einen Zeitraum von zwei Stunden) zu Erbrechen, Bradykardie und Schwindelgefühl. Ein AV-Block III. Grades mit Ansprechen auf Atropin trat eine Stunde nach dem Beginn der anderen Symptome auf. Beim zweiten Studienteilnehmer, ein 25-jähriger Mann, konnte ein vorübergehendes Schwindelgefühl, eine Synkope, Inkontinenz und eine 5-sekündige Pause in der systolischen Phase (auf dem EKG-Monitor) unmittelbar nach einer schmerzhaften Venenpunktion beobachtet werden. Die Venenpunktion erfolgte zwei Stunden, nachdem der Studienteilnehmer insgesamt 80 mg Rizatriptan erhalten hatte (Verabreichung über einen Zeitraum von vier Stunden).

Angesichts der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan kann es nach einer Überdosierung darüber hinaus zu Hypertonie oder anderen schwerwiegenderen kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine gastrointestinale Dekontamination (z. B. Magenspülung mit anschließender Zufuhr von Aktivkohle) sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen der Verdacht einer Überdosis von Rizatriptan besteht. Über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden sollte eine EKG- und klinische Überwachung erfolgen, selbst wenn keine klinischen Symptome zu beobachten sind.

Die Wirkungen einer Hämo- bzw. Peritonealdialyse auf die Rizatriptan-Konzentrationen im Serum sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus: Selektive Serotonin (5-HT_{1B/1D})-Rezeptoragonisten

Rizatriptan bindet mit hoher Affinität selektiv an humane 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren und hat geringe bzw. keine Wirkung auf die pharmakologische Aktivität von 5-HT₂-, 5-HT₃-, α_1 -, α_2 - oder β -Adreno-, D₁-, D₂-, Dopamin-, Histamin-H₁-, Muscarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Wirkung von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen kann auf die agonistischen Wirkungen an den 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren auf die extrazerebralen intrakraniellen Blutgefäße, die sich bei einem Migräneanfall vermutlich weiten, und auf die sensorischen Fasern des Nervus trigeminus, die diese innervieren, zurückzuführen sein. Die Aktivierung dieser 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren führt möglicherweise zu einer Konstriktion der Schmerz verursachenden intrakraniellen Blutgefäße und zu einer Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden, wodurch es zu einer verringerten Entzündung in sensiblen Geweben und einer Hemmung der Transmission von Schmerzsignalen im Nervus trigeminus kommt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten bei der Akutbehandlung von Migräneanfällen wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studien untersucht, die dem Design von Studien zu Rizatriptan-Tabletten ähnelten. In einer Studie (n = 311) lagen die Besserungsraten bei Patienten, die mit Rizatriptan Schmelztabletten behandelt wurden, 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis bei ungefähr 66 % für Rizatriptan 5 mg bzw. 10 mg gegenüber 47 % in der Placebo-Gruppe. In einer größeren Studie (n = 547) lagen die Besserungsraten bei Patienten, die mit Rizatriptan Schmelztabletten behandelt wurden, 2 Stunden nach Verabreichung der Dosis bei 59 % für Rizatriptan 5 mg bzw. 74 % für Rizatriptan 10 mg gegenüber 28 % in der Placebo-Gruppe. Rizatriptan Schmelztabletten führten auch zu einer Besserung von mit den Migräneepisoden einhergehenden Behinderungen, Übelkeit, Photo- und Phonophobie. Eine signifikante Wirkung auf die Schmerzlinderung wurde in einer der beiden klinischen Studien für die 10-mg-Dosis bereits 30 Minuten nach der Verabreichung der Dosis beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Basis von Studien mit Tabletten zum Einnehmen, zeigt Rizatriptan auch bei der Behandlung von Menstruationsmigräne, d. h. Migräne, die innerhalb von 3 Tagen vor oder nach dem Einsetzen der Menses auftritt, Wirksamkeit.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 12-17 Jahren) wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppe untersucht (n = 570). Die Patientenpopulation durfte in der Vergangenheit auf eine Behandlung mit NSARs und Paracetamol nicht angesprochen haben. Patienten mit entsprechendem Migränekopfschmerz wendeten innerhalb von 30 Minuten nach dem Eintritt der Kopfschmerzen initial Placebo an. Nach der 15-minütigen Placebo-Einleitungsphase wendeten Studienteilnehmer, die nicht auf Placebo angesprochen hatten, bei einem einzelnen Migräneanfall anschließend entweder Placebo oder Rizatriptan an. Unter Anwendung einer gewichtsbasierten Dosierungsstrategie erhielten Patienten mit einem Gewicht von 20 kg bis < 40 kg 5 mg Rizatriptan und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg 10 mg Rizatriptan. In dieser Studie mit definierten Patientenparametern konnte im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt der Schmerzfreiheit (Verringerung der mittelschweren

bis schweren Schmerzen auf Schmerzfreiheit) 2 Stunden nach der Behandlung eine 9 %ige Differenz zwischen der wirkstoffbasierten Behandlung und Placebo beobachtet werden (31 % unter Rizatriptan gegenüber 22 % unter Placebo ($p = 0,025$)). Es konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den zweiten Endpunkt der Schmerzlinderung (Verringerung der mittelschweren bis schweren Schmerzen auf leichte Schmerzen bzw. Schmerzfreiheit) festgestellt werden.

Kinder (6-11 Jahre)

Die Wirksamkeit von Rizatriptan Schmelztabletten wurde in derselben placebokontrollierten klinischen Studie bei Akutbehandlung auch bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6-11 Jahren untersucht ($n = 200$). Der Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach der Behandlung Schmerzfreiheit erreichten, wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten unter 5 mg bzw. 10 mg Rizatriptan Schmelztabletten und den Patienten auf, die Placebo erhielten (39,8 % gegenüber 30,4 %, $p = 0,269$).

Rizatriptan Aurobindo Schmelztabletten ermöglichen Migränepatienten die Behandlung von Migräneanfällen ohne zusätzliche Flüssigkeitszufuhr. Dadurch können Patienten ihre Medikation womöglich früher anwenden, zum Beispiel, wenn keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, und die potenzielle Verschlechterung gastrointestinaler Symptome durch die Zufuhr von Flüssigkeit vermeiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Anwendung schnell und vollständig resorbiert.

Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit der Schmelztablette beträgt ungefähr 40-45 % und die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden nach ungefähr 1,58 Stunden (t_{max}) erreicht. Das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration verzögert sich bei Anwendung von Rizatriptan als Schmelztablette im Vergleich zur Tablettenformulierung um 30-60 Minuten.

Auswirkung von Nahrung: Die Auswirkung von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Rizatriptan als Schmelztabletten wurde bisher noch nicht untersucht. Bei den Rizatriptan-Tabletten wird t_{max} um ungefähr 1 Stunde verzögert, wenn die Tabletten auf vollen Magen eingenommen werden. Es kann zu einer weiteren Verzögerung der Resorption von Rizatriptan kommen, wenn die Schmelztablette nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Verteilung

Rizatriptan bindet minimal (14 %) an Plasmaproteine. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 140 Liter bei männlichen bzw. 110 Liter bei weiblichen Studienteilnehmern.

Biotransformation

Primär wird Rizatriptan auf dem Weg der oxidativen Desaminierung durch Monoaminoxidase A (MAO-A) zum pharmakologisch inaktiven Indolessigsäuremetaboliten metabolisiert. N-Mono-Desmethyl-Rizatriptan, ein Metabolit mit einer der Ausgangssubstanz ähnlichen Wirkung an den 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren, wird in geringerem Maße gebildet, trägt aber nicht wesentlich zur pharmakodynamischen Aktivität von Rizatriptan bei. Die Konzentrationen von N-Mono-Desmethyl-Rizatriptan im Plasma betragen ungefähr 14 % der Konzentrationen der Ausgangssubstanz, die Eliminationsrate des Metaboliten ist vergleichbar. Zu den anderen weniger bedeutenden Metaboliten zählen das N-Oxid, die 6-Hydroxy-Verbindung und das Sulfatkonjugat des 6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser weniger bedeutenden Metaboliten ist

pharmakologisch aktiv. Nach oraler Anwendung von ^{14}C -markiertem Rizatriptan macht Rizatriptan ungefähr 17 % der im Plasma zirkulierenden Radioaktivität aus.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung steigen die AUC-Werte bei Männern proportional und bei Frauen nahezu proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 10-60 $\mu\text{g/kg}$. Nach oraler Anwendung steigen die AUC-Werte nahezu proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 2,5-10 mg. Die Plasmahalbwertszeit von Rizatriptan beträgt bei Männern und Frauen durchschnittlich 2-3 Stunden. Die Plasma-Clearance von Rizatriptan beträgt bei Männern durchschnittlich 1.000-1.500 ml/min und bei Frauen ungefähr 900-1.100 ml/min; die renale Clearance macht dabei ca. 20-30 % aus. Nach oraler Anwendung von ^{14}C -markiertem Rizatriptan werden ungefähr 80 % der Radioaktivität über den Urin und ungefähr 10 % über den Stuhl ausgeschieden. Dies zeigt, dass die Metaboliten primär über die Nieren ausgeschieden werden.

Entsprechend dem First-Pass-Effekt werden etwa 14 % einer oralen Dosis über den Urin als unverändertes Rizatriptan und ca. 51 % als Indoleessigsäuremetabolit ausgeschieden. Lediglich 1 % wird als aktiver N-Mono-Desmethyl-Metabolit über den Urin ausgeschieden.

Wenn Rizatriptan gemäß dem maximalen Dosierungsschema verabreicht wird, erfolgt von einem Tag zum anderen keine Akkumulation des Arzneimittels im Plasma.

Merkmale von Patienten

Die folgenden Daten basieren auf Studien mit der Tablette zum Einnehmen.

Patienten mit einem Migräneanfall:

Ein Migräneanfall beeinflusst die Pharmakokinetik von Rizatriptan nicht.

Geschlecht:

Die AUC-Werte von Rizatriptan (10 mg oral) waren bei Männern im Vergleich zu Frauen ungefähr 25 % niedriger, $C_{\max}$ war ungefähr 11 % niedriger und $t_{\max}$ in etwa vergleichbar. Dieser erkennbare pharmakokinetische Unterschied hatte keine klinische Signifikanz.

Ältere Patienten:

Die Rizatriptan-Konzentrationen im Plasma, die bei älteren Studienteilnehmern (zwischen 65 und 77 Jahren) nach der Verabreichung der Tablette beobachtet wurden, ähnelten denen, die bei jüngeren Erwachsenen nachgewiesen wurden.

Kinder und Jugendliche:

Eine pharmakokinetische Studie zu Rizatriptan (als Schmelztablette) wurde mit pädiatrischen Migränepatienten im Alter von 6-17 Jahren durchgeführt. Die durchschnittliche Exposition nach einer Einzeldosis in Form einer 5 mg Rizatriptan Schmelztablette bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 20-39 kg bzw. einer 10 mg Rizatriptan Schmelztablette bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg war 15 % geringer bzw. 17 % höher als die Exposition, die nach einer Einzeldosis in Form einer 10 mg Rizatriptan Schmelztablette bei Erwachsenen beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score von 5-6):

Nach oraler Anwendung der Tablette bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung infolge einer leichten alkoholischen Leberzirrhose konnten im Vergleich zu jungen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern vergleichbare Rizatriptan-Konzentrationen im Plasma beobachtet werden. Ein signifikanter Anstieg der AUC-Werte (50 %) und von $C_{\max}$ (25 %) konnte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score von 7) festgestellt werden. Die

Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score von > 7 (schwere Leberfunktionsstörung) nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 10 bis 60 ml/min/1,73 m²) unterschieden sich die AUC-Werte für Rizatriptan nach Anwendung der Tablette nicht signifikant von denen gesunder Studienteilnehmer. Bei dialysepflichtigen Patienten (Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min/1,73 m²) lagen die AUC-Werte für Rizatriptan ungefähr 44 % über den AUC-Werten von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die maximale Rizatriptan-Konzentration im Plasma war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (unabhängig vom Stadium) mit den Konzentrationen gesunder Studienteilnehmer vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mannitol (Ph.Eur.)
Crospovidon (Typ A)
Aspartam (E951)
Pfefferminz-Aroma
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rizatriptan Aurobindo ist in Polyamid-/Aluminium-/PVC-Aluminiumblisterpackungen mit 2, 3, 6, 10, 12 und 18 Schmelztabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGNUMMERN

Rizatriptan Aurobindo 5 mg Schmelztabletten: 85646.00.00

Rizatriptan Aurobindo 10 mg Schmelztabletten: 85647.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21.09.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12.07.2017

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig