

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rizatriptan Tillomed 10 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 14,53 mg Rizatriptanbenzoat (entspricht 10 mg Rizatriptan).  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 94,870 mg in jeder 10-mg Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blassrosa kapselförmige Tablette mit der Prägung „HP“ auf der einen Seite und „245“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

Rizatriptan sollte nicht prophylaktisch angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Art der Anwendung

Die Tabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

*Einfluss von Nahrung:* Die Resorption von Rizatriptan wird um ungefähr 1 Stunde verzögert, wenn das Arzneimittel zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird. Daher kann es zu einer Verzögerung des Wirkmechanismus kommen, wenn Rizatriptan auf vollen Magen eingenommen wird (siehe auch „Pharmakokinetische Eigenschaften, Resorption“).

##### Dosierung

##### Erwachsene (über 18 Jahre):

Die empfohlene Einzeldosis ist 10 mg.

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

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

– *Bei Nichtansprechen*: Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis für die Therapie derselben Attacke bei ineffektiver Initialdosis wurde in kontrollierten Studien nicht untersucht. Daher sollten Patienten, die auf die erste Dosis nicht ansprechen, für dieselbe Attacke keine zweite Dosis einnehmen.

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

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

- Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Zwischen der Gabe von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens zwei Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz.
- Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz.

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

#### Pädiatrische Patienten

##### *Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)*

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

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

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Rizatriptan darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Rizatriptan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Verabreichung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder Anwendung von Rizatriptan innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).
- Rizatriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung oder schwerer Niereninsuffizienz.
- Rizatriptan 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, Ergot-Derivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Rizatriptan darf nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen eingesetzt werden, d. h. solchen, die Ausdruck ernsthafter Erkrankungen sein könnten (z. B. Schlaganfall, Aneurysmenruptur), bei denen eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion gefährlich sein könnte.

Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen einschließlich Schmerzen und Druckgefühl in der Brust assoziiert sein, diese können intensiv sein und auch im Halsbereich auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen lassen, darf keine weitere Dosis eingenommen und es müssen entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Wie andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten darf Rizatriptan nicht ohne eine vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen wahrscheinlich eine bisher nicht erkannte Herzerkrankung vorliegt, oder an Patienten mit einem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) [z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Diabetiker, Raucher und Anwender einer Nikotin-Substitutionstherapie, Männer über 40 Jahre, Frauen nach der Menopause, Patienten mit Schenkelblock und solche mit einer stark positiven Familienanamnese für KHK. Kardiologische Untersuchungen können nicht jeden Patienten mit einer Herzerkrankung identifizieren und in sehr seltenen Fällen traten bei Patienten ohne zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung bei Verabreichung von 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten schwerwiegende kardiale Zwischenfälle auf. Bei einer bestehenden KHK darf Rizatriptan nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan) sollten nicht gleichzeitig mit Rizatriptan eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, zwischen der Verabreichung von Rizatriptan und Arzneimitteln vom Ergotamintyp (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) mindestens sechs Stunden verstreichen zu lassen. Zwischen der Anwendung eines ergotaminhaltigen Arzneimittels und der Einnahme von Rizatriptan sollten mindestens 24 Stunden liegen. Obwohl in einer klinisch-pharmakologischen Studie mit 16 gesunden Männern unter oralem Rizatriptan und parenteralem Ergotamin keine additiven vasospastischen Effekte beobachtet wurden, sind sie dennoch theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde über ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein. Ist die gleichzeitige Behandlung mit Rizatriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine entsprechende Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Therapiebeginn, bei einer Dosiserhöhung oder bei Beginn einer weiteren serotonergen Medikation (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen (5-HT<sub>1B/1D</sub>-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, muss der Patient bis zum Abklingen der Symptome unter ärztlicher Beobachtung bleiben. Die Medikation ist sofort abzusetzen und durch ein Medikament einer anderen Substanzklasse zu ersetzen.

Jede Tablette enthält die folgende Menge an Lactose-Monohydrat: 47,435 mg. Patienten mit seltener hereditärer Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

#### Medikamenten-induzierter Kopfschmerz (MIKS)

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Ergotamin, Mutterkornderivate (einschließlich Methysergid), andere 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten:* Aufgrund der additiven Wirkung erhöht die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan mit Ergotamin, Mutterkornderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (z. B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan) das Risiko für eine Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und für eine Blutdruckerhöhung. Diese Kombinationen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Monoaminoxidase-Hemmer:* Rizatriptan wird vorwiegend über das Monoaminoxidase-Isoenzym A (MAO-A) metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan und seinem aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten waren bei gleichzeitiger Gabe eines selektiven, reversiblen MAO-A-Inhibitors erhöht. Ähnliche oder stärkere Effekte sind mit nicht selektiven, reversiblen (z. B. Linezolid) und irreversiblen MAO-Hemmern zu erwarten. Aufgrund des Risikos von Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße und hypertensiver Episoden ist die Verabreichung von Rizatriptan an Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Betablocker:* Die Plasmakonzentration von Rizatriptan kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Propranolol erhöht sein. Diese Erhöhung beruht höchstwahrscheinlich auf einer Wechselwirkung zwischen den beiden Substanzen im Rahmen des First-Pass-Metabolismus, da MAO-A an der Metabolisierung sowohl von Rizatriptan als auch von Propranolol beteiligt ist. Diese Interaktion führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und von C<sub>max</sub> um 70-80 %. Bei Patienten, die Propranolol erhalten, muss die 5-mg-Dosis von Rizatriptan eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

*Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Serotonin-Syndrom:* Es gibt Berichte, in denen bei Patienten nach Einnahme von selektiven Serotonin- Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen Symptome beschrieben wurden, die

einem Serotonin-Syndrom (einschließlich veränderten mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) glichen (siehe Abschnitt 4.4).

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Rizatriptan Cytochrom P450 2D6 (CYP 2D6) inhibiert. Klinische Daten zu Wechselwirkungen liegen hierzu nicht vor. Bei der Anwendung von Rizatriptan bei Patienten, die bereits mit CYP-2D6-Substraten behandelt werden, muss die Möglichkeit einer Wechselwirkung berücksichtigt werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Fertilität

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

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Rizatriptan in der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Dosen, die den therapeutischen Dosisbereich übersteigen, schädigende Effekte auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus, auf den Verlauf der Trächtigkeit, die Geburt oder die postnatale Entwicklung haben.

Da tierexperimentelle Reproduktions- und Entwicklungsstudien nicht immer Vorhersagen der Auswirkungen beim Menschen erlauben, sollte Rizatriptan während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

##### Stillzeit

Studien an Ratten deuten darauf hin, dass Rizatriptan in sehr starkem Umfang in die Muttermilch übertritt. Vorübergehende, geringfügige Gewichtsverluste bei Jungtieren vor der Entwöhnung wurden nur dann beobachtet, wenn die systemische Exposition der Muttertiere die maximale Exposition beim Menschen weit überstieg. Für den Menschen liegen keine Daten vor.

Daher sollte die Verabreichung von Rizatriptan an stillende Frauen nur mit Vorsicht erfolgen. Die Exposition des Säuglings sollte minimiert werden, indem das Stillen für 24 Stunden nach der Behandlung vermieden wird.

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

Migräne oder die Behandlung mit Rizatriptan kann bei manchen Patienten Schläfrigkeit hervorrufen. Bei einigen Patienten wurde unter Rizatriptan auch von Schwindelgefühlen berichtet. Daher müssen Patienten bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von Rizatriptan ihre Fähigkeit zur Verrichtung komplexer Aufgaben abschätzen.

#### **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 und Schwäche/Müdigkeit. Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien untersucht 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]).

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	häufig $[\geq 1/100, < 1/10]$	gelegentlich $[\geq 1/1000, < 1/100]$	selten $[\geq 1/10.000, < 1/1.000]$	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie/ anaphylaktoide Reaktion	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Desorientierung, Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit	Ataxie, Vertigo, Geschmacksstörung / schlechter Geschmack, Tremor, Synkope		Krampfanfall, Serotoninsyndrom
Augenerkrankungen:		Verschwommensehen		
Herzkrankungen	Palpitationen	Arrhythmie, EKG-Anomalien, Tachykardie	zerebrovaskuläres Ereignis (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienkrankung auf), Bradykardie	Myokardiale Ischämie oder Myokardinfarkt (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für eine Koronararterienkrankung auf)
Gefäßkrankungen		Hypertonie, Hitzewallungen		periphere vaskuläre Ischämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Beschwerden im Rachenraum	Atemnot	Expiratorisches Giemen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen, Diarrhö, Verdauungsstörung	Durst		ischämische Kolitis

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush)	Juckreiz, Urtikaria, Angioödem (z. B. Gesichtsoedem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4) Hautausschlag, Schwitzen		Toxische epidermale Nekrolyse Lyell-Syndrom
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Schweregefühl in bestimmten Körperregionen, Nackenschmerzen, Steifigkeit	Verspannungen in bestimmten Körperregionen, Muskelschwäche, Gesichtsschmerzen, Myalgie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Schwäche/Müdigkeit, Bauchschmerzen oder Brustkorbschmerz			

#### 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](http://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 allgemein gut vertragen; die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren Schwindelgefühl und Schläfrigkeit. In einer klinisch-pharmakologischen Studie mit 12 erwachsenen Probanden, die Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg (innerhalb von 4 Stunden) erhielten, erlitten zwei Probanden eine Synkope und/oder Bradykardie: Eine 29-jährige Probandin zeigte drei 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 zwei Stunden, nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (auf vier Stunden verteilt) durchgeführt.

Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan nach einer Überdosierung zu Bluthochdruck oder sonstigen schwerwiegenden kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis von Rizatriptan 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 Häm- bzw. Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan ist nichts bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel; Selektive Serotonin-5HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten, ATC-Code: N02C C04.

#### Wirkmechanismus: Selektive Serotonin (5-HT<sub>1B/1D</sub>)-Rezeptoragonisten

Rizatriptan bindet selektiv mit hoher Affinität an menschliche 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren und hat nur einen geringen oder gar keinen Effekt auf die pharmakologische Aktivität von 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - oder  $\beta$ -adrenerge-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, dopaminerge, histaminerge H<sub>1</sub>-, Muskarin- oder Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die therapeutische Wirksamkeit von Rizatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen hängt wohl mit seinen agonistischen Effekten an den 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren auf die extrazerebralen, intrakraniellen Blutgefäße, die – so wird angenommen – während einer Attacke dilatieren, zusammen, weiterhin auf die sensorischen Trigeminierven, welche sie innervieren. Die Aktivierung dieser 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der schmerz erzeugenden intrakraniellen Blutgefäße und zur Inhibition der Freisetzung von Neuropeptiden, führen. Dies reduziert die Entzündung der empfindlichen Gewebe sowie die zentrale trigeminale Schmerzleitung

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Erwachsene

Die Wirksamkeit von Rizatriptan 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 Tabletten oder 10 mg Tabletten erhielten. Eine Linderung der Kopfschmerzen trat bereits 30 Minuten nach der Einnahme ein und die Ansprechraten (d. h. Reduzierung von mittelstarken bis starken Kopfschmerzen auf keine oder leichte Schmerzen) lagen zwei Stunden nach Gabe der 10-mg-Tablette bei 67-77 %, nach Gabe der 5-mg-Tablette bei 60-63 % und nach Gabe von 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 verbundene Übelkeit, Photo- und Phonophobie.

Rizatriptan ist bei der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, d. h. bei Migräne, die innerhalb von 3 Tagen vor oder nach dem Einsetzen der Monatsblutung auftritt.

##### Kinder und Jugendliche

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).

##### 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 angewendet, wobei Patienten mit einem Gewicht von 20 kg bis < 40 kg 5 mg Rizatriptan und Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 40$  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 der 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 %,  $p = 0,269$ ).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Anwendung schnell und vollständig resorbiert. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt ungefähr 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 Schmelztabletten wurde nicht untersucht. Für die Rizatriptan-Tabletten ist  $t_{max}$  um etwa eine Stunde verzögert, wenn die Tabletten nach Nahrungsaufnahme eingenommen 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 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<sub>1B/1D</sub>-Rezeptor wie die Muttersubstanz, gebildet; er 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 N-Oxid, die 6-Hydroxy-Verbindung und das Sulfatkonjugat des 6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser Metaboliten ist pharmakologisch aktiv. Nach oraler Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17 % der zirkulierenden Plasmaradioaktivität verantwortlich.

### Elimination

Nach intravenöser Anwendung steigen die AUC bei Männern proportional und bei Frauen fast proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 10-60 1g/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 durchschnittlich 2-3 Stunden. Die Plasma-Clearance von Rizatriptan liegt bei Männern bei durchschnittlich ca. 1.000 - 1.500 mL/min und bei Frauen bei ca. 900 - 1.100 mL/min, wobei etwa 20-30% davon renale Clearance sind. Nach oraler Gabe von <sup>14</sup>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 mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden, während ca. 51% in Form des Indoleessigsäuremetaboliten zur Exkretion kommen. Höchstens 1 % wird im Urin in Form des aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten ausgeschieden.

Wenn Rizatriptan entsprechend der maximal empfohlenen Dosierung angewendet 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<sub>max</sub> war 11 % niedriger und t<sub>max</sub> war ungefähr gleich. Dieser scheinbare pharmakokinetische Unterschied hat keine klinische Bedeutung

*Ältere Patienten:* Die bei älteren Probanden beobachteten Plasmakonzentrationen von Rizatriptan (Altersbereich 65 und 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 von 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<sub>max</sub> (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 von 10 - 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) unterschied sich die AUC von Rizatriptan nicht signifikant von derjenigen von gesunden Probanden. Bei hämodialysepflichtigen Patienten (Kreatinin-Clearance von < 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 von gesunden Probanden vergleichbar.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Magnesiumstearat [pflanzlich] (Ph.Eur)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Einzeldosis-Blister aus Aluminiumbasisfolie (OPA/ Alu/ PVC) und Aluminiumdeckfolie (Papier/ PET/ AL) mit 3, 6, 12 und 18 Tabletten.

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 ZULASSUNG**

Tillomed Pharma GmbH  
Manhagener Allee 36  
22926 Ahrensburg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

95666.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

24. November 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

06/2018