Maxalt Rapitab 5 mg-Lyotabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Lyotablette enthält 7,265 mg Rizatriptanbenzoat (entsprechend 5 mg Rizatriptan).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,88 mg Aspartam (E 951) in der 5 mg Lyotablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lyophilisat zum Einnehmen
Maxalt Rapitab 5 mg-Lyotabletten:
Die 5 mg-Lyotabletten sind weiß bis gebrochen weiß, rund, mit einem modifizierten Dreieck auf einer Seite und sie haben Pfefferminzgeschmack.
Maxalt Rapitab 10 mg-Lyotabletten:
Die 10 mg-Lyotabletten sind weiß bis gebrochen weiß, rund, mit einem modifizierten Quadrat auf einer Seite und sie haben Pfefferminzgeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung von Kopfschmerzen während Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Maxalt-Lyotabletten sind nicht prophylaktisch anzuwenden.
Maxalt-Lyotabletten müssen nicht mit Flüssigkeit eingenommen werden.
Die Lyotablette ist in einem Blister mit einer Aluminiumumhüllung verpackt. Die Patienten sollten angeleitet werden, erst unmittelbar vor der Einnahme die Blisterverpackung aus der äußeren Umhüllung zu entnehmen. Die Blisterverpackung sollte dann mit trockenen Händen auseinandergezogen und die Lyotablette auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflöst und mit dem Speichel hinuntergeschluckt werden kann.
Maxalt steht alternativ auch als Tabletten zur Verfügung.
Die Lyotabletten können in Situationen eingenommen werden, wenn keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, oder um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, die bei Einnahme von Tabletten mit Flüssigkeit auftreten können.
Dosierung
Erwachsene ab 18 Jahren
Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg.
Einnahme weiterer Dosen:
Einzeldosen müssen mindestens 2 Stunden auseinander liegen. Insgesamt sollten nicht mehr als 2 Einzeldosen innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.
Wiederkehr der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden:
Falls die Kopfschmerzen nach Besserung des Anfalls wieder auftreten, kann eine weitere Dosis eingenommen werden. Die oben angeführten Dosierungsbeschränkungen sind zu beachten.
Bei Nichtansprechen:
Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis zur Behandlung derselben Attacke, wenn die erste Dosis nicht wirksam war, wurde 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, trotzdem auf die Therapie nachfolgender Attacken ansprechen können.
Bestimmte Patienten sollten eine niedrigere Dosis (5 mg) Maxalt-Lyotabletten erhalten, insbesondere folgende Patientengruppen:
– Patienten, die mit Propranolol behandelt werden. Die Gaben von Rizatriptan und Propranolol sollten mindestens 2 Stunden auseinander liegen (siehe Abschnitt 4.5).
– Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion.
– Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz.

Die Dosen müssen mindestens 2 Stunden auseinander liegen und innerhalb von 24 Stunden sollten nicht mehr als 2 Dosen eingenommen werden.
Kinder und Jugendliche
Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Maxalt bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde bisher noch nicht nachgewiesen.
Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.
Ältere Patienten
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rizatriptan bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht systematisch untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Rizatriptan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder Einnahme innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen einer MAO-Hemmer Therapie (siehe Abschnitt 4.5).
Maxalt Lyotabletten sind bei Patienten mit schwerer Leber- oder schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.
Maxalt Lyotabletten sind bei Patienten nach einem früheren zerebrovaskulären Ereignis oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) kontraindiziert.
Mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie.
Manifeste koronare Herzerkrankung, einschließlich ischämischen Herzerkrankungen (Angina pectoris, Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder dokumentierte stumme Ischämie), Symptome einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina.
Periphere Gefäßerkrankung
Gleichzeitige Gabe von Rizatriptan und Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maxalt-Lyotabletten dürfen nur bei eindeutiger Diagnose einer Migräne verabreicht werden.
Maxalt-Lyotabletten dürfen nicht bei Patienten mit basilarer oder hemiplegischer Migräne eingesetzt werden.
Maxalt-Lyotabletten dürfen nicht zur Behandlung „atypischer" Kopfschmerzen eingesetzt werden, d.h. solche, die Ausdruck ernsthafter Erkrankungen sein könnten (z.B. Schlaganfall, Aneurysmen-Ruptur), bei denen eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion gefährlich sein könnte.
Rizatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen, einschließlich Schmerzen und Druckgefühl im Brustbereich, in Zusammenhang stehen, die intensiv sein und auch im Pharynx auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Lassen solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung schließen, dürfen keine weiteren Dosen eingenommen werden und es sind entsprechende Untersuchungen durchzuführen.
Wie andere 5-$HT_{IB/ID}$-Rezeptor-Agonisten darf Rizatriptan nicht ohne eine vorherige Untersuchung Patienten verschrieben werden, bei denen eine nicht-diagnostizierte Herzerkrankung wahrscheinlich ist oder die ein Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) haben, z.B. Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus; Raucher oder Anwender einer Nikotin-Ersatztherapie, Männer über 40 Jahren, Frauen nach der Menopause, Patienten mit Schenkelblock und solche mit einer positiven Familienanamnese für KHK. Durch kardiologische Untersuchungen kann nicht jeder Patient mit Herzerkrankungen identifiziert werden, und in sehr seltenen Fällen traten nach Gabe von 5-HT_1-Agonisten bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung schwerwiegende kardiale Zwischenfälle auf. Bei bestehender KHK dürfen Maxalt-Lyotabletten nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).
5-$HT_{IB/ID}$-Rezeptor-Agonisten stehen im Zusammenhang mit Koronarspasmen. Während einer Therapie mit 5-$HT_{IB/ID}$-Rezeptor-Agonisten, einschließlich Maxalt, wurde in seltenen Fällen über myokardiale Ischämie oder Infarkt berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Andere 5-$HT_{IB/ID}$-Agonisten (z.B. Sumatriptan) dürfen nicht gleichzeitig mit Maxalt-Lyotabletten eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5.).
Es wird empfohlen, nach Einnahme von Rizatriptan mindestens 6 Stunden zu warten bevor Medikamente vom Ergotamin-Typ (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin oder Methysergid) eingenommen werden. Es müssen mindestens 24 Stunden nach Gabe eines ergotaminhältigen Arzneimittels vergehen, bevor Rizatriptan eingenommen wird. Obwohl in einer klinisch pharmakologischen Studie, in der an 16 gesunde männliche Probanden oral Rizatriptan und parenteral Ergotamin verabreicht wurde, keine zusätzlichen vasospastischen Wirkungen beobachtet wurden, sind derartige additive Wirkungen theoretisch möglich (siehe Abschnitt 4.3).
Nach gleichzeitiger Gabe von Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) wurde über ein Serotoninsyndrom (einschließlich vermindertem Mentalstatus, autonom vegetativen Symptomen und neuromuskulären Störungen) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend verlaufen. Ist die gleichzeitige Gabe von Rizatriptan mit einem SSRI oder SNRI klinisch erforderlich, wird eine entsprechende Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei Dosiserhöhungen oder bei Gabe einer weiteren serotonergen Substanz (siehe Abschnitt 4.5).
Bei gemeinsamer Gabe von Triptanen (5-$HT_{IB/ID}$-Agonisten) und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten.
Bei mit Triptanen, darunter Rizatriptan, behandelten Patienten können Angioödeme (z.B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge und Pharynxödem) auftreten. Falls ein Angioödem der Zunge oder des Pharynx auftritt, ist der Patient bis zum Abklingen der Symptome medizinisch zu überwachen. Die Therapie muss sofort abgesetzt und durch ein Arzneimittel einer anderen Substanzklasse ersetzt werden.
Phenylketonurie:
Patienten mit Phenylketonurie müssen darüber informiert werden, dass Phenylalanin für sie schädlich sein kann. Maxalt Rapitab-Lyotabletten enthalten Aspartam,das Phenylalanin enthält. Jede 5 mg –Lyotablette enthält 1,88 mg Aspartam und jede 10 mg-Lyotablette enthält 3,75 mg Aspartam.
Wird Rizatriptan Patienten verabreicht, die gleichzeitig CYP2D6-Substrate einnehmen, ist die Möglichkeit

des Auftretens von Wechselwirkungen zu beachten (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 unterbrochen werden. Die Verdachtsdiagnose eines MIKS besteht bei Patienten mit häufigem oder täglichem Kopfschmerz trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Medikationen gegen Kopfschmerz.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergotamine, Ergot-Derivate (einschließlich Methysergid), andere 5-$HT_{IB/ID}$-Rezeptor-Agonisten:

Aufgrund einer additiven Wirkung wird bei gleichzeitiger Gabe von Rizatriptan und Ergotamin, Ergot-Derivaten (einschließlich Methysergid), oder anderen 5-$HT_{IB/ID}$-Rezeptor-Agonisten (z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan) das Risiko für eine Konstriktion der Koronararterien und hypertensive Wirkung erhöht. Diese Kombination ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Monoaminoxidase-Hemmer:

Rizatriptan wird hauptsächlich über das Monoaminoxidase Isoenzym A metabolisiert (MAO-A). Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan und seinem aktiven N-Monodesmethyl-Metaboliten waren bei gleichzeitiger Gabe eines selektiven, reversiblen MAO A-Inhibitors erhöht. Ähnliche oder stärkere Effekte sind mit nichtselektiven, reversiblen (z.B. Linezolid) und irreversiblen MAO-Hemmern zu erwarten. Aufgrund des Risikos für eine Konstriktion der Koronararterien und hypertensive Episoden, ist die Gabe von Maxalt an Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Betablocker:

Die Plasmakonzentrationen von Rizatriptan können bei gleichzeitiger Gabe mit Propranolol erhöht sein. Dieser Anstieg ist wahrscheinlich durch eine metabolische First-Pass-Interaktion zwischen den beiden Medikamenten bedingt, da MAO-A bei der Metabolisierung von sowohl Rizatriptan als auch Propranolol eine Rolle spielt. Diese Interaktion führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und C_{max} um 70 – 80%. Bei Patienten, die Propranolol einnehmen, ist eine Dosis von 5 mg Maxalt-Lyotabletten anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Interaktionsstudie zu Wechselwirkungen wurden die Plasmaspiegel von Rizatriptan durch Nadolol und Metoprolol nicht verändert.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Serotoninsyndrom:

Es liegen Berichte vor, in denen Patienten mit Symptomen beschrieben werden, die mit jenen eines Serotoninsyndroms (einschließlich verändertem Mentalstatus, autonom vegetativen Symptomen und neuromuskulären Störungen) übereinstimmen und die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Triptane eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass Rizatriptan Cytochrom P4502D6 (CYP2D6) hemmt. Klinische Daten zu Interaktionen stehen nicht zur Verfügung. Wenn Patienten CYP2D6-Substrate und Rizatriptan einnehmen, ist die Möglichkeit für Wechselwirkungen zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Auswirkungen auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierstudien zeigen bei Plasmakonzentrationen, die weit über das Maß der human-therapeutischen Konzentration hinausgehen (mehr als 500-fach) nur minimale Auswirkungen auf die Fertilität

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit von Rizatriptan während der Schwangerschaft ist nicht gesichert. Tierexperimentelle Untersuchungen wiesen nicht darauf hin, dass Dosen, die über der therapeutischen Dosierung liegen, schädigende Effekte auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus haben, auf den Verlauf der Trächtigkeit, die Geburt sowie die postnatale Entwicklung.

Da tierexperimentelle Reproduktions- und Entwicklungsstudien nicht immer Vorhersagen zu Auswirkungen beim Menschen erlauben, dürfen Maxalt-Lyotabletten in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Rizatriptan in sehr hohem Ausmaß in die Muttermilch übertritt. Vorübergehende, sehr geringe Gewichtsverluste wurden bei Jungtieren nur dann beobachtet, wenn die systemische Exposition der Muttertiere weit über der maximalen Humandosis lag. Es liegen keine Daten beim Menschen vor.

Rizatriptan ist daher von stillenden Müttern nur mit Vorsicht einzunehmen. Um die Substanzbelastung für den Säugling zu minimieren, soll nach der Behandlung 24 Stunden nicht gestillt werden.

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

Migräne oder die Behandlung mit Maxalt-Lyotabletten können bei manchen Patienten Schläfrigkeit hervorrufen. Bei einigen Patienten wurde unter Maxalt-Lyotabletten auch über Schwindel berichtet. Daher sollten die

Patienten bei Migräneanfällen und nach der Verabreichung von Maxalt-Lyotabletten ihre Fähigkeit zur Verrichtung komplexer Aufgaben abwägen.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien wurde Maxalt (als Tablette und als Lyotablette) an über 8.630 erwachsenen Patienten bis zu einem Jahr lang untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Schwindel, Schläfrigkeit, Schwäche/Müdigkeit.

Folgende Nebenwirkungen über die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurde, umfassen:

[sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktion, Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Desorientiertheit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Somnolenz, Parästhesien, Kopfschmerzen, Hypästhesie, verminderte Aufmerksamkeit.

Gelegentlich: Ataxie, Vertigo, Dysgeusie/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 Koronararterienerkrankung auf), Bradykardie.

Nicht bekannt: Myokardiale Ischämie oder Infarkt (die meisten dieser Nebenwirkungen traten bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren für Koronararterienerkrankung auf).

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallungen/Flush.

Nicht bekannt: Periphere vaskuläre Ischämie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Rachenbeschwerden.

Gelegentlich: Atemnot.

Selten: Expiratorisches Giemen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie.

Gelegentlich: Durst.

Nicht bekannt: Ischämische Colitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Wallungen (Hitzegefühl mit Hautrötung).

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Angioödem (z.B. Gesichtsödem, Schwellung der Zunge, Pharynxödem) (zu Angioödem siehe auch Abschnitt 4.4), Hautausschlag, 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/Müdigkeit, Schmerzen im Bauch oder in der Brust.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Rizatriptan 40 mg (entweder als Einzeldosis oder in zwei aufeinanderfolgenden Dosen im Abstand von 2 Stunden verabreicht) wurde von über 300 erwachsenen Patienten im Allgemeinen gut vertragen; die häufigsten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren Schwindel und Schläfrigkeit.
In einer klinisch-pharmakologischen Studie an 12 erwachsenen Probanden, die Rizatriptan in einer kumulativen Gesamtdosis von 80 mg (innerhalb von 4 Stunden) erhielten, zeigten zwei Probanden Synkopen und/oder Bradykardie. In einem Fall litt eine 29-jährige Frau 3 Stunden nach der Gabe von insgesamt 80 mg Rizatriptan (über zwei Stunden verabreicht) an Erbrechen, Bradykardie und Schwindel. Ein AV-Block dritten Grades, der auf Atropin ansprach, wurde eine Stunde nach Beginn der anderen Symptome beobachtet. Der zweite Proband, ein 25-jähriger Mann, litt vorübergehend an Schwindel, Synkopen, Inkontinenz und einer 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 (über vier Stunden verabreicht) durchgeführt.
Darüber hinaus könnte es aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Rizatriptan nach einer Überdosierung zu Hypertonie oder anderen, schwerwiegenderen kardiovaskulären Symptomen kommen. Eine gastrointestinale Dekontamination (z.B. Magenspülung mit anschließender Gabe von Aktivkohle) sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine Überdosierung von Maxalt-Lyotabletten erwogen werden. Die klinische und elektrokardiographische Überwachung ist über mindestens 12 Stunden fortzusetzen, selbst wenn keine klinischen Symptome vorhanden sind.
Die Wirkungen einer Hämo- oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Rizatriptan sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel, selektive Serotonin-5-HT_1-Agonisten;
ATC-Code: N02C C04

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

Rizatriptan bindet selektiv und mit hoher Affinität an die 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}-Rezeptoren und hat wenig oder keine Affinität oder pharmakologische Wirkung an 5-HT_2-, 5-HT_3-; adrenergen α_1-, α_2 oder Beta-; D_1-, D_2-, dopaminergen, Histamin H_1-; Muscarin oder Benzodiazepin-Rezeptoren.
Die therapeutische Wirksamkeit von Rizatriptan in der Behandlung des Migränekopfschmerzes kann auf die agonistischen Wirkungen auf die 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}-Rezeptoren an den extrazerebralen intrakraniellen Blutgefäßen zurückgeführt werden, von denen man annimmt, dass sie während eines Anfalls dilatiert werden, und auf die sensorischen Trigeminus-Nerven, die sie innervieren. Die Aktivierung dieser 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}-Rezeptoren kann zu einer Konstriktion der schmerzverursachenden intrakraniellen Blutgefäße und einer Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden führen; dies führt zu einer verminderten Entzündung in den empfindlichen Geweben und verringert die Übertragung zentraler Schmerzsignale des Trigeminus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Erwachsene

Die Wirksamkeit von Maxalt-Lyotabletten in der Therapie der akuten Migräneattacken wurde in zwei multizentrischen, placebokontrollierten Studien untersucht, die ein ähnliches Design wie jene zu Maxalt-Tabletten hatten. In einer Studie (n=311) lagen die Ansprechraten 2 Stunden nach der Gabe von 5 und 10 mg Maxalt-Lyotabletten bei 66% im Vergleich zu 47% bei Placebo.
In einer größeren Studie (n=547) betrug die Ansprechrate 2 Stunden nach Einnahme der 5 mg-Lyotablette 59% und nach 10 mg 74% im Vergleich zu 28% in der Placebogruppe.
Durch Maxalt-Lyotabletten wurden auch die mit Migräneanfällen verbundene Funktionseinschränkung, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie gelindert.
In einer der beiden klinischen Studien wurde mit der 10 mg Dosis bereits 30 Minuten nach Einnahme eine signifikante Wirkung hinsichtlich der Schmerzlinderung beobachtet (siehe Abschnitt 5.2. Resorption).
Maxalt ist bei der Behandlung der menstruellen Migräne wirksam, d.h. bei Migräne, die innerhalb von 3 Tagen vor oder nach Einsetzen der Monatsblutung auftritt.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (12-17 Jahre)

Die Wirksamkeit von Maxalt Lyotabletten 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 Migräneanfalls 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 erweiterten Population wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt der

Schmerzfreiheit (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf keine Schmerzen) zwei Stunden nach Behandlung ein Unterschied von 9% zwischen der Behandlung mit Wirkstoff und der mit Placebo beobachtet (31% unter Rizatriptan vs 22% bei Placebo [p=0,025]). Es wurde kein signifikanter Unterschied für den sekundären Endpunkt der Schmerzlinderung (Reduzierung von mäßigen oder schweren Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen) festgestellt.

Kinder (6-11 Jahre)

Die Wirksamkeit von Maxalt Lyotabletten wurde auch bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6-11 Jahren in derselben placebokontrollierten klinischen Studie zur Akutbehandlung (n=200) untersucht. Der Anteil an Patienten, die zwei Stunden nach Behandlung schmerzfrei waren, unterschied sich bei Patienten, die 5-mg- und 10-mg-Maxalt-Lyotabletten erhielten, nicht statistisch signifikant von dem Anteil derjenigen, die Placebo erhielten (39,8% vs. 30,4%, p=0,269).

Maxalt-Lyotabletten ermöglichen es Migränepatienten, ihre Migräneanfälle ohne Einnahme von Flüssigkeit zu behandeln. Damit können die Patienten ihr Medikament zu einem früheren Zeitpunkt einnehmen, z.B. auch, wenn gerade keine Flüssigkeit zur Verfügung steht, und können eine mögliche Verschlimmerung der gastrointestinalen Symptome durch die Flüssigkeit vermeiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Rizatriptan wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Tablette beträgt ungefähr 40 – 45% und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach etwa 1,58 Stunden (T_{max}) erreicht. Im Vergleich zur Tablettenform tritt die Erreichung der maximalen Plasmakonzentration nach Verabreichung von Rizatriptan um 30 – 60 Minuten später ein.

Einfluss von Nahrung: Die Wirkung von Nahrung auf die Resorption von Rizatriptan wurde bei den Lyotabletten nicht untersucht. Bei Rizatriptan-Tabletten ist die T_{max} etwa eine Stunde verzögert, wenn die Einnahme nach Nahrungsaufnahme erfolgt. Eine weitere Resorptionsverzögerung könnte eintreten, wenn die Lyotabletten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

Primär wird Rizatriptan mittels oxidativer Desaminierung durch Monoaminoxidase-A (MAO-A) zu dem pharmakologisch inaktiven Metaboliten Indolessigsäure metabolisiert. In geringem Maß wird N-Monodesmethyl-Rizatriptan gebildet, ein Metabolit mit ähnlicher Wirkung an den 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoren wie die Muttersubstanz, der aber nicht wesentlich zur pharmakodynamischen Aktivität von Rizatriptan beiträgt. Die Plasmakonzentration von N-Monodesmethyl-Rizatriptan beträgt etwa 14% derjenigen der Muttersubstanz, die Elimination erfolgt mit vergleichbarer Geschwindigkeit. Zu den weiteren Metaboliten, die in geringer Menge auftreten, zählen das N-Oxid, die 6-Hydroxy-Verbindung und das Sulfatkonjugat des 6-Hydroxy-Metaboliten. Keiner dieser Metaboliten ist pharmakologisch wirksam. Nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Rizatriptan ist Rizatriptan für ca. 17% der zirkulierenden Plasmaradioaktivität verantwortlich.

Elimination

Nach intravenöser Applikation steigt die AUC bei Männern proportional und bei Frauen fast proportional zur Dosis über einen Dosisbereich von 10 – 60 µg/kg. Nach oraler Gabe kommt es über einen Dosisbereich von 2,5 – 10 mg zu einem fast dosisproportionalen Anstieg der AUC. Die Plasma-Halbwertzeit von Rizatriptan beträgt bei Männern und Frauen im Durchschnitt 2 – 3 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei Männern bei durchschnittlich 1000 – 1500 ml/min und bei Frauen bei 900 – 1100 ml/min, wobei etwa 20 – 30% auf die renale Clearance entfallen. Nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Rizatriptan werden ca. 80% der Radioaktivität mit dem Urin und ca. 10% über den Stuhl ausgeschieden. Dies zeigt, dass die Metaboliten primär renal eliminiert werden.

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

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

Spezielle Patientengruppen

Folgende Daten basieren auf Studien mit der Tablettenform.

Patienten mit Migräneattacke: Eine Migräneattacke hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rizatriptan.

Geschlecht:

Die AUC von Rizatriptan (10 mg oral) war bei Männern etwa 25% niedriger als bei Frauen, die C_{max} war 11% niedriger und die T_{max} war ungefähr gleich. Dieser augenscheinliche pharmakokinetische Unterschied war klinisch nicht signifikant.

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche:

Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit Rizatriptan (als Lyotablette) bei pädiatrischen Migräne-Patienten im Alter von 6-17 Jahren durchgeführt. Die durchschnittliche Exposition nach einer Einzeldosisgabe von 5 mg Rizatriptan Lyotabletten bei pädiatrischen Patienten, die 20-39 kg wogen bzw. 10 mg Rizatriptan Lyotabletten bei denjenigen, die ≥40 kg wogen, war im Vergleich zu der Exposition, die bei entsprechender Einzeldosisgabe von 10 mg Rizatriptan Lyotabletten bei Erwachsenen beobachtet wurde, entsprechend 15% niedriger bzw. 17% höher. Die klinische Bedeutung dieser Unterschiede ist unklar

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

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgrund leichter alkoholbedingter Leberzirrhose waren nach oraler Gabe die Plasmakonzentrationen ähnlich jenen, die bei jungen männlichen und weiblichen Probanden gesehen wurden. Eine signifikante Erhöhung der AUC (50%) und der C_{max} (25%) wurde bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 7) beobachtet. Bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score >7 (hochgradige Leberfunktionsstörung) wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, Sicherheitspharmakologie, Pharmakokinetik und Stoffwechsel, weisen die präklinischen Daten auf kein erhöhtes Risiko für den Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine,
Mannitol (E421),
Glycin,
Aspartam (E951) und Pfefferminzaroma (zusammengesetzt aus Pfefferminzöl, Maltodextrin und Dextrin).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PVCD-Blister mit 1 Lyotablette in einer Aluminiumumhüllung. Packungen mit 2, 3, 6, 12 oder 18 Lyotabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Ges. m.b.H., Wien
E-Mail: msd-medizin@merck.com

8. Zulassungsnummer

1–22638

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Juli 1998 / 12. Mai 2014

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.