



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Rizatriptan 5 mg

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
11. Juli 2023



Antrag, Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

- **Antrag** bezüglich der partiellen Aufhebung der Verschreibungspflicht für **Rizatriptan 5 mg** je abgeteilter Form (Tabletten und Schmelztabletten) und in einer Gesamtmenge von 10 mg je Packung
 - Antragsteller – [REDACTED] – ist Zulassungsinhaber für entsprechende Produkte
- **Rizatriptan – selektiver Agonist des 5-Hydroxytryptamin-1-like Rezeptors (5-HT₁-Rezeptor)**
 - Aktivierung von 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D} Rezeptoren -> Konstriktion der intrakraniellen Blutgefäße und Inhibition der Freisetzung von Neuropeptiden
 - Wirkstoff lindert (ebenso wie andere Triptane) Migränekopfschmerzen sowie Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photophobie
 - nach oraler Applikation relevante Wirkung nach ca. 30 Minuten

Indikation und Zulassungsstatus von Rizatriptan in Deutschland

- 1998 erstmals in Deutschland zugelassen
- **verkehrsfähige Zulassungen** (Stand 27.03.2023):
 - insgesamt 46 Arzneimittel (Tabletten und Schmelztabletten) in den Dosisstärken 5 und 10 mg:
 - 21 Arzneimittel mit 5 mg (12 x Schmelztabletten; 9 x Tabletten)
 - 25 Arzneimittel mit 10 mg (15 x Schmelztabletten; 10 x Tabletten)
- **Angaben der Fachinformation** [REDACTED]
 - Indikation: akute Behandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura
 - Behandlung von Erwachsenen, wobei (wie bei anderen Triptanen) die Datenlage bei Patienten über 65 Jahren begrenzt ist
 - empfohlene Dosis ist 10 mg, vor allem Patienten mit Propranololtherapie und Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollten die niedrigere Dosis (5 mg Rizatriptan) erhalten

Verkaufsabgrenzung von Rizatriptan und weiteren Triptanen in Deutschland

- neben Rizatriptan sind **sechs weitere Triptane** zugelassen: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan
- verschiedene Triptane auf **SVA-Sitzungen** in den letzten 20 Jahren diskutiert
- **drei Triptane** derzeit **partiell freigestellt** (Naratriptan, Almotriptan, Sumatriptan) – harmonisierte AMVV-Positionsformulierung seit 11/2020:
„– ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von ... mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von ... mg je Packung,“
- **Anträge Rizatriptan:**
 - 10 mg, 66. Sitzung 1/2011 -> vertagt
 - 10 mg, 67. Sitzung 7/2011 -> abgelehnt

Triptane – Übersicht der im Sachverständigen-Ausschuss diskutierten Anträgen

Stoff	Ausschusssitzung	Votum	Umsetzung
Naratriptan 2,5 mg	55. Sitzung, 28.06.2005	positiv	01.04.2006
Almotriptan 12,5 mg	59. Sitzung, 03.07.2007	positiv	01.09.2009
Sumatriptan 50 mg	62. Sitzung, 13.01.2009	positiv	Ablehnung Bundesrat (08.11.2013)
Sumatriptan nasal 20 mg Eindosisbehälter	67. Sitzung, 05.07.2011 69. Sitzung, 28.06.2012	negativ positiv	- Ablehnung Bundesrat (08.11.2013)
Rizatriptan 10 mg	66. Sitzung, 11.01.2011 67. Sitzung, 05.07.2011	vertagt negativ	- (verschreibungspflichtig)
Zolmitriptan 2,5 mg	68. Sitzung, 27.02.2012	positiv	Ablehnung Bundesrat (08.11.2013)
Sumatriptan 50 mg	81. Sitzung, 27.06.2019	positiv	01.11.2020
Almotriptan/Naratriptan Positionsharmonisierung	82. Sitzung, 23.01.2020	positiv	01.11.2020

Nebenwirkungen und Risiken

Fachinformation

- Häufig:
 - neurologisch-psychiatrische Symptome (u. a. Schlaflosigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Kopfschmerzen, verminderte Aufmerksamkeit)
 - gastrointestinale Beschwerden (u. a. Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen)
 - Palpitationen, Hitzegefühl mit Hautrötung (Flush), Druck-/Schweregefühl in verschiedenen Körperregionen (u. a. Brust, Bauch, Rachen)

EudraVigilance-Datenbank

- die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind zu einem Großteil deckungsgleich mit den Angaben in der Fachinformation

Diskussion I

- Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen – Kopfschmerzattacken und assoziierte Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Photophobie) können schwerwiegend sein und Aktivitäten/Lebensqualität stark beeinträchtigen
 - Ansprechen von Patienten auf einzelne Triptane ist individuell unterschiedlich – Verfügbarkeit unterschiedlicher Triptane im OTC-Bereich wird daher als sinnvoll erachtet
 - Triptane sollten möglichst früh in der Attacke eingenommen werden – OTC-Status unterstützt frühzeitige Anwendung
 - Sicherheitsprofil von Rizatriptan ist bekannt und umfasst im Allgemeinen milde/nicht-schwerwiegende sowie vorübergehende unerwünschte Ereignisse
- vergleichbares Nebenwirkungsspektrum wie Naratriptan, Almotriptan und Sumatriptan, die bereits ohne Verschreibungspflicht verfügbar sind

Diskussion II – Abgabe von Triptanen mit OTC-Status

- Abgabe von Almo- , Nara- und Sumatriptan – Rechercheergebnisse:
 - Almotriptan und Naratriptan in großem Umfang ohne ärztliche Verordnung angewendet
- [REDACTED] für Sumatriptan kein vergleichbar hoher OTC-Anteil
- Zulassungsinhaber für OTC-Produkte zwecks Stellungnahme kontaktiert
 - auch BAH² hat eine (nicht angeforderte) Stellungnahme übermittelt
- Ergebnisse:
 - bereits 2011 ähnlich hoher prozentualen Anteil von OTC-Abgaben (Angaben in Tabletten) für beide Wirkstoffe
 - Almotriptan – Abgabemengen seit 2011 für Rx und OTC relativ stabil
 - Naratriptan – in beiden Bereichen eine deutliche Zunahme
 - Keine Klärung der Ursachen für hohen OTC-Anteil

Diskussion III – Abgabe von Triptanen mit OTC-Status

- BfArM-Bewertung:
 - hoher OTC-Anteil wirft Fragen auf
 - Begrenzung der Packungsgröße auf 2 Tabletten für OTC-Präparate sollte Dauergebrauch einschränken sowie ärztliche Konsultation unterstützen
 - unklar, welche Patienten in welchem Kontext (z. B. wenige Migräneattacken pro Monat mit konstantem Phänotyp) hohen OTC-Gebrauch verursachen
 - Triptane weisen hohe Spezifität auf -> Missbrauch bei anderen Kopfschmerzen als Migräne daher unwahrscheinlich
 - EudraVigilance-Datenbank -> Meldungen zu Überdosierung/Fehlgebrauch/Missbrauch (Deutschland): Almotriptan 2, Naratriptan 19, Rizatriptan 6, Sumatriptan 25
- Differenzen z. T. durch Abgabemengen bedingt
- Beispiel Sumatriptan: nur zwei Fälle nach partieller Freistellung gemeldet, beide Fälle betreffen Injektionslösungen (kein OTC-Status)

Diskussion IV

- trotz der Abgabesituation bei Almo- und Naratriptan gibt es aus Sicht des BfArM keine schwerwiegenden Gründe, die gegen eine partielle Rezeptfreiheit eines weiteren Triptans sprechen
 - keine Daten, die ein Sicherheitsrisiko ohne Verschreibung belegen
- 5 und 10 mg Rizatriptan haben gleiche Indikation – adäquate Wirksamkeit der 5 mg-Dosis durch Studien belegt
- OTC-Packungsgröße sollte – wie bei anderen Triptanen – begrenzt werden, um die Anwendungsdauer möglichst einzuschränken, OTC-Langzeitanwendung entgegen zu wirken sowie eine ärztliche Verlaufskontrolle zu unterstützen

Zusammenfassung

- Naratriptan, Almotriptan und Sumatriptan sind bereits seit 2006/2009/2020 als OTC-Präparate in Deutschland verfügbar – umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung von Triptanen im OTC-Bereich
- Rizatriptan ist seit mehr als 20 Jahren in Deutschland zugelassen und wird umfangreich eingesetzt
- keine Erkenntnisse, die ein im Vergleich zu Nara-, Almo- oder Sumatriptan ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen
- Antrag auf partielle Freistellung von Rizatriptan 5 mg Tabletten kann aus Sicht des BfArM entsprochen werden
- Positionsformulierung sollte sich am Wortlaut, der bereits freigestellten Triptane orientieren – geringfügige Abweichungen im Wortlaut im Vergleich zum Antragstellervorschlag

Vorgeschlagene Positionsformulierung

Vorschlag Antragsteller:

Freistellung für Rizatriptan „zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 5 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 10 mg je Packung (2 Schmelztabletten bzw. Tabletten à 5 mg)“

Vorschlag BfArM (Abstimmungsgrundlage):

Rizatriptan

– ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 5 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 10 mg je Packung –