

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Maxalt Rapitab 5 mg frystorkade tabletter
Maxalt Rapitab 10 mg frystorkade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Maxalt Rapitab 5 mg frystorkade tabletter

En frystorkad tablett innehåller: rizatriptanbensoat 7,265 mg (motsvarande 5 mg rizatriptan).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Aspartam (E951) 1,88 mg i 5 mg frystorkad tablett.

Maxalt Rapitab 10 mg frystorkade tabletter

En frystorkad tablett innehåller: rizatriptanbensoat 14,53 mg (motsvarande 10 mg rizatriptan).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Aspartam (E951) 3,75 mg i 10 mg frystorkad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett

5 mg frystorkade tabletter är vita till benvita, runda med en triangel på ena sidan, med pepparmintsmak.

10 mg frystorkade tabletter är vita till benvita, runda med en fyrkant på ena sidan, med pepparmintsmak.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

Maxalt Rapitab ska inte användas profylaktiskt.

Maxalt Rapitab frystorkade tabletter behöver inte tas med vätska.

Den frystorkade tabletten packas i en blisterförpackning med en yttre aluminiumpåse. Patienterna bör instrueras att inte avlägsna blisterförpackningen från den yttre påsen förrän strax före dosintaget.

Blisterförpackningen bör sedan öppnas (folien avlägsnas) med torra händer och tabletten placeras på tungan där den upplöses och sväljes med saliven.

Maxalt finns också tillgängligt som tablett.

Maxalt Rapitab kan användas i situationer när vätska inte finns tillgänglig eller för att undvika illamående och kräkningar som kan utlösas vid intag av tabletter tillsammans med vätska.

Dosering

Vuxna 18 år och äldre

Rekommenderad dos är 10 mg.

Upprepad dos: Det bör gå minst 2 timmar mellan dosintagen; högst 2 doser får intas under ett dygn.

- *Om huvudvärken återkommer inom 24 timmar:* Om huvudvärken avklingat, men senare återkommer kan ytterligare en dos tas. Övan beskrivna doseringsbegränsningar ska iakttas.
- *Utebliven effekt:* Effekten av en andra dos för behandling av samma attack, när effekten av första dosen uteblivit, har inte undersökts i kontrollerade studier. Därför ska, om patienten inte svarat på den första dosen, en andra dos inte tas för samma attack.

Kliniska studier har visat, att patienter som inte svarar på behandling av en attack kan svara på behandling av efterföljande attacker.

Vissa patienter bör få den lägre dosen (5 mg) av Maxalt Rapitab, speciellt följande patientgrupper:

- patienter behandlade med propranolol. Intag av rizatriptan och propranolol bör separeras med minst 2 timmar (se avsnitt 4.5).
- patienter med lätt eller måttlig njurinsufficiens.
- patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens.

Doserna bör ges med minst 2 timmars mellanrum; högst 2 doser bör tas under 1 dygn.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (under 18 år)

Säkerhet och effekt för Maxalt hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Säkerhet och effekt av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO), eller inom 2 veckor efter det att behandlingen med MAO-hämmaren avslutats (se avsnitt 4.5).

Maxalt Rapitab är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Maxalt Rapitab är kontraindicerat hos patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).

Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad lätt hypertoni.

Känd koronarkärslsjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symtom eller tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina.

Perifer vaskulär sjukdom.

Samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister. (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Maxalt Rapitab ska endast ges till patienter, hos vilka en klar migrändiagnos har fastställts. Maxalt Rapitab ska inte ges till patienter med basilaris- eller hemiplegisk migrän.

Maxalt Rapitab ska inte användas för att behandla ”atypisk” huvudvärk dvs symtom som kan vara förenade med potentiellt allvarliga medicinska tillstånd (t ex cerebrovaskulär sjukdom eller rupturerat aneurysm), där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara farlig.

Efter intag av rizatriptan kan övergående symtom uppträda såsom bröstsmärta och åtstramningskänsla vilken kan vara intensiv och även inkludera halsen (se avsnitt 4.8).

När sådana symtom bedöms indikera ischemisk hjärtsjukdom ska ingen ytterligare dos tas utan lämplig utredning bör genomföras.

I likhet med andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister ska rizatriptan inte ges, utan att en klinisk bedömning görs, till patienter där tidigare icke känd hjärtsjukdom är sannolik eller till patienter med risk för koronarkärslsjukdom (t ex hypertoniker, diabetiker, rökare eller användare av medel för rökavvänjning, män över 40 år, postmenopausala kvinnor, patienter med grenblock samt patienter med uttalad hereditet för koronarkärslsjukdom). Alla patienter med hjärtsjukdom kanske inte identifieras vid undersökning, och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtsymtom inträffat hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom efter behandling med 5-HT₁ agonister. Maxalt Rapitab ska inte ges till patienter med känd koronarkärslsjukdom (se avsnitt 4.3).

5-HT_{1B/1D}-receptoragonister har förknippats med koronar vasospasm. I sällsynta fall har myokard ischemi eller hjärtinfarkt rapporterats i samband med användande av 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister inklusive Maxalt (se avsnitt 4.8).

Andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister (t ex sumatriptan) ska inte ges samtidigt med Maxalt Rapitab (Se avsnitt 4.5).

Minst 6 timmar bör förflyta efter rizatriptananvändning innan behandling med läkemedel av ergotamintyp (t ex ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid) ges. Minst 24 timmar bör förflyta efter tillförsel av läkemedel av ergotamintyp innan rizatriptan ges. Även om additiva vasospastiska effekter inte observerades i en klinisk farmakologisk studie där 16 friska män fick rizatriptan peroralt och ergotamin parenteralt, är sådana additiva effekter teoretiskt möjliga (se avsnitt 4.3).

Serotonergt syndrom (innefattande förändrad sinnesstämning, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Dessa reaktioner kan vara allvarliga. Om samtidig behandling med rizatriptan och en SSRI eller SNRI är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig övervakning av patienten, framför allt under behandlingens inledning, vid dosökning eller vid tillägg av ett annat serotonergt läkemedel (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av triptaner (5-HT_{1B/1D}-agonister) och naturmedel innehållande Johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan biverkningar vara vanligare.

Angioödem (t ex ansiktsödem, svullen tunga och svalgödem) kan förekomma hos patienter som behandlas med triptaner, bl a rizatriptan. Om angioödem uppträder i tungan eller svalget ska patienten stå under medicinsk övervakning tills symptomen har försvunnit. Behandlingen bör genast avbrytas och ersättas med en substans från en annan läkemedelsgrupp.

Aspartam

Maxalt Rapitab innehåller aspartam, en fenylalaninkälla. Varje 5 mg Rapitabtablett innehåller 1,88 mg aspartam, motsvarande 1,1 mg fenylalanin. Varje 10 mg Rapitabtablett innehåller 3,75 mg aspartam, motsvarande 2,1 mg fenylalanin. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

Risken för interaktion bör övervägas när rizatriptan ges till patienter som tar läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

Överbehandling av huvudvärk

Långtidsanvändning av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan orsaka förvärring av huvudvärk. Om detta inträffar eller om man misstänker att detta inträffat bör läkare rådfrågas och behandlingen avbrytas. Hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk kan man misstänka diagnosen överbehandling av huvudvärk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), andra 5-HT_{1B/1D} receptor-agonister: På grund av en additiv effekt, ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller andra 5-HT_{1B/1D} receptor-agonister (t ex sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risken för koronarartär vasokonstriktion och hypertensiva effekter. Denna kombination är kontraindicerad. (se avsnitt 4.3).

Monoaminoxidashämmare: Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminoxidas, subtyp A (MAO-A). Plasmakoncentrationerna av rizatriptan och dess aktiva N-monodesmetylm metabolit ökade vid samtidig tillförsel av en selektiv, reversibel MAO-A hämmare. Liknande eller mer uttalade effekter förväntas med icke-selektiva, reversibla (t ex linezolid) och irreversibla MAO-hämmare. På grund av risken för koronarartär vasokonstriktion och hypertensiva tillstånd är tillförsel av Maxalt Rapitab kontraindicerad till patienter som behandlas med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Betareceptorblockerare: Plasmakoncentrationerna av rizatriptan kan öka vid samtidig tillförsel av propranolol. Denna ökning beror högst sannolikt på interaktion i samband med förstapassagemetabolism av de båda läkemedlen, eftersom MAO-A deltar i metabolismen av både rizatriptan och propranolol. Denna interaktion leder till en genomsnittlig ökning i AUC och C_{max} på 70-80 %. Hos patienter som behandlas med propranolol bör Maxalt Rapitab i dosen 5 mg användas (se avsnitt 4.2).

I en interaktionsstudie påverkade inte nadolol eller metoprolol plasmakoncentrationerna av rizatriptan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonergt syndrom: Fall har rapporterats där patienter beskrivs med symptom förenliga med serotonergt syndrom (innefattande förändrad sinnesstämning, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

In vitro studier indikerar att rizatriptan hämmar cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Kliniska interaktionsdata finns inte tillgängliga. Risken för interaktion bör övervägas när rizatriptan ges till patienter som tar läkemedel som metaboliseras via CYP2D6.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på att rizatriptan orsakar missbildningar efter exponering under första trimestern. Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns begränsad mängd data i samband med användning av rizatriptan under graviditetens andra och tredje trimester. Användning av rizatriptan kan övervägas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Amning

Rizatriptan utsöndras i låg koncentration i bröstmjolk med en relativ dos för spädbarn på i medeltal mindre än < 1% (mindre än 6% i värsta tänkbara scenario baserat på C_{max} i bröstmjolk). Försiktighet ska iaktas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering kan minimeras genom att undvika amning 12 timmar efter tillförsel av rizatriptan.

Fertilitet

Effekter på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier kunde endast visa minimala effekter avseende fertilitet vid plasmakoncentrationer vida överstigande terapeutiska koncentrationer i människa (mer än 500-faldig).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Migräntillstånd liksom behandling med Maxalt Rapitab kan orsaka somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som behandlats med Maxalt Rapitab. Patienterna bör därför ta ställning till sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såväl under migränattackerna som efter intag av Maxalt Rapitab.

4.8 Biverkningar

Maxalt (som tablett och frystorkad tablett) har studerats hos 8 630 vuxna patienter under upp till ett år i kontrollerade kliniska studier. De vanligaste biverkningarna utvärderade i kliniska studier var yrsel, somnolens och asteni/trötthet. Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier och/eller rapporterats efter godkännandet:

[Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Immunsystemet:

Sällsynta: överkänslighetsreaktion, anafylaxi/anafylaktoid reaktion.

Psykiska störningar:

Vanliga: sömnlöshet.

Mindre vanliga: desorientering, nervositet.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, somnolens, parestesi, huvudvärk, hypestesi, nedsatt mental skärpa.

Mindre vanliga: ataxi, vertigo, dysgeusi/dålig smak i munnen, tremor, syncope.

Ingen känd frekvens: kramp, serotonergt syndrom.

Ögon:

Mindre vanliga: dimsyn.

Hjärtat:

Vanliga: palpitation.

Mindre vanliga: arytm, EKG-avvikelser, takykardi.

Sällsynta: cerebrovaskulär händelse (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för koronar kärlsjukdom), bradykardi.

Ingen känd frekvens: myokardischemi eller hjärtinfarkt (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för koronar kärlsjukdom).

Blodkär:

Mindre vanliga: hypertoni, värmevallningar/flush.

Ingen känd frekvens: perifer vaskulär ischemi.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: svalgbesvär.

Mindre vanliga: dyspné.

Sällsynta: väsande andning.

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, muntorrhet, kräkningar, diarré, dyspepsi.

Mindre vanliga: törst.

Ingen känd frekvens: ischemisk kolit.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: rodnad.

Mindre vanliga: klåda, urtikaria, angioödem (t ex ansiktsödem, svullen tunga, svalgödem) (avseende angioödem se även avsnitt 4.4), hudutslag, svettning.

Ingen känd frekvens: toxisk epidermal nekrolis.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: lokal tyngdkänsla, nacksmärta, stelhet.

Mindre vanliga: lokal åtstrammingskänsla, muskelsvaghet, ansiktssmärta, myalgi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: asteni/trötthet, buk- eller bröstsmärtor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Rizatriptan 40 mg (tillfört antingen som engångsdos eller som två doser med 2 timmars intervall) tolererades vanligen väl hos mer än 300 vuxna patienter; yrsel och somnolens var de vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna.

I en klinisk farmakologisk studie där 12 vuxna individer fick rizatriptan, totalt en kumulativ dos om 80 mg (given inom fyra timmar), upplevde två av dem synkope och/eller bradykardi. Den ena, en 29-

årig kvinna, fick kräkningar, bradykardi och yrsel, som började tre timmar efter det att hon fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på två timmar). AV-block III, som svarade på atropin, observerades en timme efter insättande av de andra symtomen. Den andra personen, en 25-årig man, fick övergående yrsel, synkope, inkontinens samt en 5-sekunder lång systolisk paus (enligt EKG) omedelbart efter en smärtsam venpunktion. Venpunktionen inträffade två timmar efter det att mannen fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på fyra timmar).

Baserat på de farmakologiska egenskaperna hos rizatriptan kan dessutom hypertoni eller andra mer allvarliga kardiovaskulära symtom inträffa vid överdosering. Gastrointestinal tömning (såsom ventrikeltömning följt av aktivt kol) bör övervägas hos patienter när man misstänker en överdos med Maxalt Rapitab. Klinisk övervakning av patienten samt EKG-monitorering bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom inte observerats.

Effekterna av hemo- eller peritonealdialys på plasmakoncentrationerna av rizatriptan är okända.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid migrän, selektiva serotonin (5-HT₁) receptoragonister, ATC-kod: N02C C04

Verkningsmekanism: selektiva serotonin (5-HT_{1B/1D}) receptoragonister

Rizatriptan binder selektivt, med hög affinitet, till 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på 5-HT₂ eller 5-HT₃ receptorer, adrenerga alfa₁, alfa₂ eller beta-receptorer, D₁, D₂, dopaminerga, histaminerga H₁, muskarina eller benzodiazepin-receptorer.

Den terapeutiska effekten av rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk skulle kunna hänföras till dess agonistiska effekt på 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer vid de extracerebrala, intrakraniella blodkärlen som man tror dilateras under en attack och de sensoriska trigeminus nervbanor som innerverar dem. Aktivering av dessa 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer kan möjligen resultera i konstriktion av smärtgenererande intrakraniella blodkärl och hämning av frisättandet av neuropeptider som leder till minskad inflammation i känsliga vävnader samt minskad central smärtsignalöverföring via trigeminus.

Farmakodynamisk effekt

Vuxna

Effekten av Maxalt Rapitab vid akut behandling av migränattacker undersöktes i två randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier, vars design liknade de kliniska studierna för Maxalt tabletter. I en studie (n=311) framkom att 2 timmar efter given dos var andelen patienter som fick lindring med Maxalt Rapitab cirka 66 % för rizatriptan 5 mg och 10 mg, jämfört med 47 % i placebogruppen. I en större studie (n=547) framkom att 2 timmar efter dosintag, var andelen patienter med lindring 59 % efter behandling med Maxalt Rapitab 5 mg och 74 % efter 10 mg jämfört med 28 % hos placebogruppen. Maxalt Rapitab lindrade också funktionsnedsättningen, illamåendet, fotofobi och fonofobi som åtföljde migränattacken. En signifikant effekt på smärtlindring observerades redan 30 minuter efter dosintag i en av de två kliniska prövningarna för dosen 10 mg (se avsnitt 5.2 *Absorption*)

Baserat på studier med MAXALT tabletter har rizatriptan effekt vid behandling av menstruellt relaterad migrän, dvs migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början.

Pediatriisk population

Ungdomar (12-17 år)

Effekten av Maxalt frystorkade tabletter utvärderades hos pediatriiska patienter (12-17 år) i en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie med parallella grupper (n=570). Kravet var att patientgruppen historiskt skulle vara "non-responsive" till behandling med NSAID och paracetamol. Patienter med kvalificerande migränhuvudvärk fick initialt placebo eller rizatriptan inom 30 minuter efter symtomdebut. Individer som inte svarade på placebo efter den 15 minuter långa placebo run-inperioden behandlade sedan en migränattack med placebo eller rizatriptan. En viktbaserad doseringsstrategi användes, där patienter som vägde 20 till <40 kg erhöll 5 mg rizatriptan och patienter som vägde >40 kg erhöll 10 mg rizatriptan.

I denna berikade populationsstudie observerades en skillnad på 9 % mellan aktiv behandling och placebo för det primära effektmåttet smärtlindring (minskning från måttlig eller svår smärta till ingen smärta) 2 timmar efter behandling (31 % för rizatriptan jämfört med 22 % för placebo (p=0,025)). Ingen signifikant skillnad förelåg för det sekundära effektmåttet smärtlindring (minskning från måttlig eller svår smärta till lindrig eller ingen smärta).

Barn (6-11 år)

Effekten av Maxalt frystorkade tabletter utvärderades hos pediatriiska patienter 6 till 11 år i samma placebokontrollerade akutstudie (n=200). Den procentuella andelen patienter som uppnådde smärtlindring 2 timmar efter behandling skiljde sig inte statistiskt signifikant mellan patienter som fick Maxalt frystorkad tablett 5 mg och 10 mg jämfört med de som fick placebo (39,8 % jämfört med 30,4 %, p=0,269).

Maxalt Rapitab möjliggör för patienten att behandla sina migränattacker utan att behöva svälja vätska. Detta kan tillåta patienten att inta sin medicinering tidigare, t ex när vätska inte finns tillgänglig samt för att undvika en möjlig försämring av gastrointestinala symtom genom att svälja vätska.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den orala biotillgängligheten för den frystorkade tabletten är i genomsnitt cirka 40-45 % och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) nåddes efter cirka 1,58 timmar (T_{max}). Tiden till maximal plasmakoncentration efter tillförsel av rizatriptan som Maxalt Rapitab är cirka 30-60 minuter långsammare jämfört med Maxalt.

Föda: Effekten av föda på absorptionen av rizatriptan från de frystorkade tabletterna har inte studerats. För rizatriptan tabletter fördröjs T_{max} cirka en timme när tabletterna ges efter intag av föda. Ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan kan ske när de frystorkade tabletterna ges efter måltid.

Distribution

Rizatriptan är minimalt bundet (14 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 140 liter hos män och 110 liter hos kvinnor.

Metabolism

Den primära metabolismvägen är genom oxidativ deaminering via monoaminoxidas A (MAO-A) till en indolättiksyrametabolit, som inte är farmakologiskt aktiv. N-monodesmetyl-rizatriptan, en metabolit med aktivitet jämförbar med modersubstansen på 5-HT_{1B/1D}-receptorerna, bildas i mindre grad, men bidrar inte signifikant till den farmakodynamiska effekten hos rizatriptan. Plasmakoncentrationer av N-monodesmetylrizatriptan är cirka 14 % av modersubstansens och den och metaboliten elimineras med jämförbar hastighet. Andra metaboliter som bildas i mindre utsträckning är N-oxiden, 6-hydroximetaboliten och sulfatkonjugat av 6-hydroximetaboliten. Inga av dessa

metaboliter är farmakologiskt aktiva. Efter oral administrering av ^{14}C -märkt rizatriptan står rizatriptan för cirka 17 % av radioaktiviteten i plasma.

Eliminering

Efter intravenös administrering ökar AUC proportionellt hos män, och i det närmaste proportionellt hos kvinnor i dosintervallet 10-60 mikrog/kg. Efter oral administrering ökar AUC nära proportionellt i dosintervallet 2,5 -10 mg. Halveringstiden för rizatriptan i plasma hos män och kvinnor är i genomsnitt 2-3 timmar. Genomsnittligt plasmaclearance av rizatriptan är cirka 1000-1500 ml/min hos män och cirka 900-1100 ml/min hos kvinnor; cirka 20-30 % av detta är renalt clearance. Efter en oral dos av ^{14}C -märkt rizatriptan utsöndras cirka 80 % av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 % av dosen via faeces. Detta visar att metaboliterna huvudsakligen utsöndras via njurarna.

I överensstämmelse med dess förstapassagemetabolism utsöndras cirka 14 % av en oral dos i urin som oförändrat rizatriptan medan 51 % utsöndras som indolättiksyrametaboliten. Mindre än 1 % utsöndras i urinen som den aktiva N-monodesmetylm metaboliten.

Om rizatriptan ges enligt maximal dosregim sker ingen ackumulering i plasma från dag till dag.

Patientfaktorer

Följande data är baserade på studier med Maxalt tabletter.

Patienter med en migränattack: En migränattack påverkar inte farmakokinetiken för rizatriptan.

Kön: AUC för rizatriptan (10 mg oralt) var cirka 25 % lägre hos män jämfört med kvinnor, $C_{\max}$ var 11 % lägre och $T_{\max}$ inträffade ungefär vid samma tidpunkt. Dessa farmakokinetiska skillnader hade inte någon klinisk betydelse.

Äldre: Plasmakoncentrationer av rizatriptan hos äldre (65-77 år), liknade de som observerats hos yngre vuxna.

Pediatrik population: En farmakokinetikstudie med rizatriptan (som frystorkad tablett) utfördes hos pediatrika migränpatienter i åldern 6 till 17 år. Efter administrering av en engångsdos 5 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde 20-39 kg eller 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde >40 kg, var medelvärden för exponering 15 % lägre respektive 17 % högre jämfört med exponeringen som observerades efter administrering av en engångsdos 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till vuxna. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är oklar.

Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 5-6): Efter oral administrering av rizatriptan till patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av lindrig alkoholrelaterad levercirrhos var plasmakoncentrationerna likvärdiga med de som setts hos unga män och kvinnor. En signifikant ökning av AUC (50 %) och $C_{\max}$ (25 %) iaktogs hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 7). Farmakokinetiken har inte studerats hos patienter med Child-Pugh's score >7 (gravt nedsatt leverfunktion).

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-60 ml/min/1,73 m²) skilde sig inte AUC för rizatriptan signifikant från den hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance <10 ml/min/1,73 m²) var AUC för rizatriptan cirka 44 % större än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen hos patienter med alla grader av nedsatt njurfunktion var jämförbar med den hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier visar inte några risker för människa avseende oönskade farmakologiska effekter, toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionseffekter, genotoxicitet eller karcinogenicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
mannitol (E421)
glycin
aspartam (E951)
pepparmintsmakämne (bestående av pepparmyntolja, maltodextrin och dextrin)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC/PVDC blister med 1 frystorkad tablett i en aluminiumpåse.
Förpackningar med 2, 3, 6, 12 eller 18 frystorkade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Frystorkade tabletter 5 mg: 14446
Frystorkade tabletter 10 mg: 14447

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juli 1998
Datum för den senaste förnyelsen: 12 maj 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-23