

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rizatriptan Viatris 10 mg munsönderfallande tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg rizatriptan som rizatriptanbensoat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 10 mg aspartam (E 951).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett

Vita till benvita, 8,2 mm, runda, flata tabletter med fasade kanter, präglade med 'M' på ena sidan och 'RN2' på andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura hos vuxna. Rizatriptan Viatris skall ej användas profylaktiskt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna 18 år och äldre

Rekommenderad dos är 10 mg dagligen.

Andra läkemedel i en lägre styrka (5 mg) finns tillgängliga och bör användas av de patienter som fordrar en lägre dos.

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. Ovan beskrivna doseringsbegränsningar skall iakttas.
- *Utebliven effekt:* Effekten av en andra dos för behandling av samma attack, när effekten av första dosen uteblivit, har ej undersökts i kontrollerade studier. Därför skall, 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 Rizatriptan munsönderfallande tabletter, speciellt följande patientgrupper:

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

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

Äldre (över 65 år)

Säkerheten och effekten av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för rizatriptan för 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.

Administreringssätt

För oral användning.

Effekt av föda: Insättandet av effekten kan försenas när rizatriptan tas efter måltid (se avsnitt 5.2).

Rizatriptan Viatriis munsönderfallande tabletter behöver inte tas med vätska.

Rizatriptan Viatriis munsönderfallande tabletter är förpackade i perforerade endosblister. Patienterna bör instrueras att öppna blisterförpackningen med torra händer och placera tabletten på tungan där den upplöses och sväljs med saliven.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

Patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).

Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild 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

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

Rizatriptan skall inte användas för att behandla ”atypisk” huvudvärk, d.v.s. symtom som kan vara förenade med potentiellt allvarliga medicinska tillstånd (t.ex. cerebrovaskulär sjukdom, rupturerat aneurysm), där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara farlig.

Efter intag av rizatriptan kan övergående symtom uppträda såsom bröstsmärta och åtstramningskänsla som kan vara intensiv och även involvera halsen (se avsnitt 4.8). När sådana symtom bedöms indikera ischemisk hjärtsjukdom skall ingen ytterligare dos tas och lämplig utredning bör genomföras.

I likhet med andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister skall 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. Rizatriptan skall ej 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 rizatriptan (se avsnitt 4.8).

Andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister (t.ex. sumatriptan) skall ej ges samtidigt med rizatriptan (se avsnitt 4.5).

Minst 6 timmar bör förflyta efter rizatriptanintag 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 ej 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 växtbaserade läkemedel 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 symtomen har försvunnit. Behandlingen bör genast avbrytas och ersättas med en substans från en annan läkemedelsgrupp.

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 att huvudvärken förvärras. 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.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 10 mg aspartam per 10 mg munsönderfallande tablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

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 rizatriptan 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 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 rizatriptan munsönderfallande tabletter 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 ej 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 bröstmjölks med en relativ dos för spädbarn på i medeltal mindre än < 1% (mindre än 6% i västa tänkbara scenario baserat på C_{max} i bröstmjölks). Försiktighet ska iakttas 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 Rizatriptan Viatrix munsönderfallande tabletter kan orsaka somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som behandlats med rizatriptan. Patienterna bör därför ta ställning till sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såväl under migränattackerna som efter intag av Rizatriptan Viatrix munsönderfallande tabletter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Rizatriptan har studerats hos mer än 8630 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 (≥1/10); Vanliga (≥1/100, <1/10); Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); Mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

Organsystem	Frekvens	Biverkning
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, synkope
	Ingen känd frekvens	Krampanfall, serotonergt syndrom
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Hjärtat	Vanliga	Palpitation
	Mindre vanliga	Arytmi, EKG-avvikelse, 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)
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypertoni, värmevallningar/flush
	Ingen känd frekvens	Perifer vaskulär ischemi
Andningsvägar, bröstorg 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 nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Lokal tyngdkänsla, nacksmärta, stelhet
	Mindre vanliga	Lokal åtstramningskänsla, muskelsvaghet, ansiktssmärta, myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanliga	Asteni/trötthet, buk- eller bröstsmärtor

Rapportering av 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 via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
Webbplats: 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 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 dekontamination (såsom ventrikeltömning följt av aktivt kol) bör övervägas hos patienter när man misstänker en överdos med Rizatriptan Viatrix munsönderfallande tabletter. Klinisk övervakning av patienten samt EKG-monitorering bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom ej observerats.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, antimigränprodukter, selektiva serotonin (5HT₁) receptoragonister, ATC-kod: N02CC04

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 på 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 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.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Tabletter

Effekten av rizatriptan tabletter vid akut behandling av migränattacker fastställdes i fyra multicenter-, placebokontrollerade studier som inkluderade mer än 2000 patienter som fick rizatriptan 5 eller 10 mg upp till ett år. Lindring av huvudvärken inträffade redan 30 minuter efter dosintag och svarsfrekvensen (reduktion av måttlig till svår huvudvärk till ingen eller mild värk) två timmar efter behandling var 67 – 77% med 10 mg tabletten, 60 – 63% med 5 mg tabletten och 23 – 40% med placebo. Även om patienterna som inte svarade på initial behandling med rizatriptan tabletter inte fick ytterligare dos under samma attack är det sannolikt att de skulle svara på behandling under en efterföljande attack. Rizatriptan minskade funktionsnedsättningen och lindrade illamående, fotofobi och fonofobi associerade med migränanfall.

Rizatriptan har effekt vid behandling av menstruellt relaterad migrän, d.v.s. migrän som uppträder inom 3 dagar före eller efter menstruationens början.

Munsönderfallande tabletter

Effekten av rizatriptan munsönderfallande tabletter vid akut behandling av migränattacker undersöktes i två randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier, vars design liknade de kliniska studierna

för rizatriptan tabletter. I en studie (n=311) framkom att 2 timmar efter given dos var andelen patienter som fick lindring med rizatriptan munsönderfallande tabletter cirka 66 % för rizatriptan 5 mg och 10 mg, jämfört med 47 % i placebogrupper. I en större studie (n=547) framkom att 2 timmar efter dosintag, var andelen patienter med lindring 59 % efter behandling med rizatriptan munsönderfallande tabletter 5 mg och 74 % efter 10 mg jämfört med 28 % hos placebogrupper. En rizatriptan munsönderfallande tablett lindrade också funktionsnedsättningen, illamåendet, fotofobin och fonofobin 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).

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

Pediatrisk population

Ungdomar (12-17 år)

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

Rizatriptan munsönderfallande tabletter 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.

Tabletter: Den genomsnittliga biotillgängligheten av tablettens är ca 40–45% och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) nås efter ca 1 – 1,5 timmar (T_{max}). Administrering av en tablett dos tillsammans med hög fetthalt påverkade inte absorptionsgraden av rizatriptan men absorptionen fördröjdes med ca en timme.

Munsönderfallande tabletter: Den orala biotillgängligheten för den munsönderfallande tablettens 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 i den munsönderfallande formuleringen är cirka 30-60 minuter långsammare jämfört med tablett.

Födans inverkan: Effekten av föda på absorptionen av rizatriptan från de munsönderfallande 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 munsönderfallande tabletterna ges efter måltid (se avsnitt 4.2).

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 av rizatriptan.

Plasmakoncentrationer av N-monodesmetylrizatriptan är cirka 14% av modersubstansens och den 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 ¹⁴C-märkt rizatriptan står rizatriptan för ca 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 ¹⁴C-märkt rizatriptan utsöndras ca 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 ca 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 den orala tablettformen.

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

Kön: AUC för rizatriptan (10 mg oralt) var ca 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 medelvärdet 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 mild 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling, farmakokinetik och metabolism visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Krospovidon (Typ B)
Krospovidon (Typ A)
Mannitol
Cellulosa, mikrokristallin
Guar galactomannan
Magnesiumstearat
Aspartam (E 951)
Pepparmintarom (innehåller naturlig arom, majs maltodextrin, modifierad majsstärkelse)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rizatriptan Viatriis munsönderfallande tabletter är förpackade i OPA/Al/PVC perforerade endosblister med 2 x 1, 3 x 1, 6 x 1, 12 x 1, 18 x 1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

44054

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-05-27

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-02-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-10