

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maxalt Rapitab 5 mg smeltetablett
Maxalt Rapitab 10 mg smeltetablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Maxalt Rapitab 5 mg smeltetablett

Hver smeltetablett inneholder 7,265 mg rizatriptanbenzoat (som tilsvarer 5 mg rizatriptan).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

1,88 mg aspartam (E951) i 5 mg smeltetabletten.

Maxalt Rapitab 10 mg smeltetablett

Hver smeltetablett inneholder 14,53 mg rizatriptanbenzoat (som tilsvarer 10 mg rizatriptan).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

3,75 mg aspartam (E951) i 10 mg smeltetabletten.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

Maxalt Rapitab 5 mg smeltetablett

5 mg smeltetabletter er hvite til «off-white», runde med en modifisert trekant på den ene siden, med peppermyntesmak.

Maxalt Rapitab 10 mg smeltetablett

10 mg smeltetabletter er hvite til «off-white», runde med en modifisert firkant på den ene siden, med peppermyntesmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Akuttbehandling av hodepinefasen ved migreneanfall, med eller uten aura, hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Maxalt Rapitab smeltetabletter skal ikke brukes profylaktisk.

Det er ikke nødvendig å ta Maxalt Rapitab smeltetabletter sammen med væske.

Smeltetabletter er pakket i blister med en ytre aluminiumspose. Pasienten må opplyses om at blisteren ikke må fjernes fra den ytre posen inntil umiddelbart før dosering. Blisterpakken må åpnes med tørre hender, og smeltetabletten legges på tungen hvor den løses umiddelbart og kan svelges ned med spytt.

Maxalt Rapitab er også tilgjengelig som tabletter.

Smeltetabletten kan brukes i situasjoner hvor væske ikke er tilgjengelig eller for å forhindre kvalme og oppkast som kan etterfølge inntak av tabletter med væske.

Dosering

Voksne 18 år og eldre

Anbefalt dose er 10 mg.

Gjentatt dosering: Det bør gå minst 2 timer mellom hver dose. Maksimalt 2 doser pr. 24 timer.

- *Ved tilbakefall av hodepine innen 24 timer:* Hvis hodepinen kommer tilbake etter lindring av det første anfallet, kan ytterligere én dose tas. Doseringsbegrensningene nevnt ovenfor må tas i betraktning.
- *Ved uteblivelse av effekt:* Effekten av en ny dose for behandling av det samme anfallet når initialdosen ikke har hatt effekt er ikke undersøkt i kontrollerte studier. Det bør derfor ikke tas en ny dose for det samme anfallet dersom pasienten ikke responderer på den første dosen.

Kliniske studier har vist at pasienter som ikke responderte på behandling ved ett anfall, har likevel sannsynlighet for å respondere på behandlingen ved et senere anfall.

Noen pasienter bør ta den laveste (5 mg) dosen av Maxalt Rapitab smeltetabletter, spesielt følgende pasientgrupper:

- pasienter som bruker propranolol. Det bør gå minst 2 timer mellom administrering av rizatriptan og administrering av propranolol (se pkt. 4.5).
- pasienter med mild eller moderat nyresvikt.
- pasienter med mild eller moderat leversvikt.

Det bør gå minst 2 timer mellom hver dose, og maksimalt 2 doser bør tas i løpet av 24 timer.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (under 18 år)

Sikkerhet og effekt av Maxalt hos barn og ungdom under 18 år er ikke kartlagt.

Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen anbefalt dosering kan gis.

Eldre

Sikkerheten og effekten av rizatriptan hos pasienter eldre enn 65 år er ikke systematisk evaluert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller bruk innen 2 uker etter avsluttet behandling med MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

Maxalt Rapitab smeltetabletter er kontraindisert hos pasienter med alvorlig lever- eller nyresvikt.

Maxalt Rapitab smeltetabletter er kontraindisert hos pasienter med cerebrovaskulære hendelser (CVA) eller transitoriske iskemiske anfall (TIA) i anamnesen. Moderat alvorlig eller alvorlig hypertensjon eller ubehandlet mild hypertensjon.

Etablert koronar arteriesykdom, inkludert iskemisk hjertesykdom (angina pectoris, hjerteinfarkt i anamnesen eller dokumentert stum iskemi), tegn og symptomer på iskemisk hjertesykdom eller Prinzmetals angina.

Perifer karsykdom.

Samtidig bruk av rizatriptan og ergotamin, ergotderivater (inkludert metysergid) eller andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maxalt Rapitab smeltetabletter bør bare gis til pasienter med klart fastslått migrenediagnose. Maxalt Rapitab smeltetabletter bør ikke gis til pasienter med basilaris migrene eller hemiplegisk migrene.

Maxalt Rapitab smeltetabletter bør ikke anvendes til behandling av “atypisk” hodepine, dvs. hodepine som kan forbindes med potensielt alvorlige sykdommer (f.eks. CVA, aneurismeruptur) hvor cerebrovaskulær vasokonstriksjon kan være skadelig.

Rizatriptan kan være forbundet med forbigående symptomer inkludert smerte og stramminger i brystet, som kan være intense og omfatte svelget (se pkt. 4.8). Når man antar at slike symptomer indikerer iskemisk hjertesykdom, bør ikke flere doser tas og nødvendig utredning bør foretas.

Som for andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister, bør ikke rizatriptan gis til pasienter hvor uoppdaget hjertesykdom er sannsynlig eller til pasienter med risiko for koronar arteriesykdom (CAD) (f.eks. pasienter med hypertensjon, diabetikere, røykere, brukere av nikotinsubstitutter, menn over 40 år, postmenopausale kvinner, pasienter med grenblokk og pasienter med flere tilfeller av koronar arteriesykdom i familien) uten en evaluering i forkant. Utredning av hjertesykdom identifiserer ikke nødvendigvis hver eneste pasient som har hjertesykdom, alvorlige hjertekomplikasjoner har forekommet i svært sjeldne tilfeller hos pasienter uten underliggende kardiovaskulær sykdom ved administrering av 5-HT₁-agonister. Maxalt Rapitab smeltetabletter bør ikke brukes av pasienter med etablert koronar arteriesykdom (se pkt. 4.3).

5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister er blitt assosiert med koronar vasospasme. I sjeldne tilfeller er det blitt rapportert hjerteiskemi eller -infarkt ved bruk av 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister inkludert Maxalt (se pkt. 4.8).

Andre 5-HT_{1B/1D}-agonister (f.eks. sumatriptan) bør ikke brukes samtidig med Maxalt Rapitab smeltetabletter (se pkt. 4.5).

Det er anbefalt å vente minst 6 timer før administrering av legemidler av ergotamintypen (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid) etter bruk av rizatriptan. Det bør gå minst 24 timer fra administrering av legemidler som inneholder ergotamin før rizatriptan gis. Selv om additive vasospastiske effekter ikke ble sett i en klinisk farmakologistudie hvor peroral rizatriptan og parenteral ergotamin ble gitt til 16 friske menn, er slike additive effekter teoretisk mulige (se pkt. 4.3).

Serotonergt syndrom (inklusive endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære avvik) er rapportert ved kombinert bruk av triptaner og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI). Disse reaksjonene kan være alvorlige. Hvis samtidig bruk av rizatriptan og en SSRI eller SNRI er klinisk berettiget, anbefales oppfølging av pasienten, spesielt i begynnelsen av behandlingen og ved øking av dosen eller ved tillegg av et annet serotonergt legemiddel (se pkt. 4.5).

Bivirkninger kan opptre hyppigere ved samtidig bruk av triptaner (5-HT_{1B/1D}-agonister) og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Angioødem (f.eks. hevelser i ansikt, tunge og svelg) kan forekomme hos pasienter som behandles med triptaner, slik som rizatriptan. Hvis hevelse i tunge eller svelg oppstår, bør pasienten holdes under medisinsk overvåkning til symptomene har forsvunnet. Behandlingen bør avsluttes umiddelbart og erstattes med et preparat som tilhører en annen gruppe legemidler.

Aspartam

Maxalt Rapitab smeltetabletter inneholder aspartam, en kilde til fenylalanin. Hver 5 mg smeltetablett inneholder 1,88 mg aspartam, tilsvarende 1,1 mg fenylalanin. Hver 10 mg smeltetablett inneholder 3,75 mg aspartam, tilsvarende 2,1 mg fenylalanin. Det kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.

Mulighet for interaksjoner bør vurderes når rizatriptan administreres til pasienter som tar CYP2D6 substrater (se pkt. 4.5).

Hodepine relatert til overforbruk av legemidler (Medication-overuse headache, MOH)

Langvarig bruk av smertestillende legemidler til bruk mot hodepine, kan forverre hodepinen. Dersom denne situasjonen oppstår eller mistenkes, bør lege kontaktes og behandlingen seponeres. Diagnosen MOH bør mistenkes dersom pasienten har ofte eller daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig inntak av smertestillende tabletter for hodepine.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ergotamin, ergotderivater (inkludert metysergid), andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister:

På grunn av en additiv effekt øker samtidig bruk av rizatriptan og ergotamin, ergotderivater (inkludert metysergid) eller andre 5-HT_{1B/1D}-reseptoragonister (f.eks. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risikoen for koronar arteriell vasokonstriksjon eller hypertensive effekter. Denne kombinasjonen er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Monaminoksydase-hemmere: Rizatriptan blir hovedsakelig metabolisert via monaminoksydase subtype A (MAO-A). Plasmakonsentrasjoner av rizatriptan og dets aktive N-monodesmetylmetabolitt økte ved samtidig administrering av en selektiv, reversibel MAO-A-hemmer. Lignende eller mer uttalte effekter er forventet med ikke-selektive, reversible (f.eks. linezolid) og irreversible MAO-hemmere. På grunn av risiko for innsnevring av koronararterier og hypertensive perioder er Maxalt Rapitab kontraindisert hos pasienter som tar MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Betablokkere: Plasmakonsentrasjonen av rizatriptan kan øke ved samtidig administrering av propranolol. Denne økningen skyldes sannsynligvis first-pass metabolsk interaksjon mellom de to preparatene siden MAO-A spiller en rolle i metabolismen både av rizatriptan og propranolol. Denne interaksjonen fører til en gjennomsnittlig økning i AUC og C_{max} på 70-80 %. 5 mg dosen av Maxalt Rapitab bør benyttes til pasienter som får propranolol (se pkt. 4.2).

I en legemiddelinteraksjonsstudie forandret ikke nadolol og metoprolol plasmakonsentrasjonen av rizatriptan.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)/Serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI) og serotonergt syndrom: Det har vært rapporter som beskriver pasienter med symptomer forenelig med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevrologiske avvik) ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og triptaner (se pkt. 4.4).

In vitro-studier indikerer at rizatriptan hemmer cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Kliniske interaksjonsdata er ikke tilgjengelige. Muligheten for interaksjon bør vurderes når rizatriptan gis til pasienter som behandles med CYP 2D6-substrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Effekt på fertilitet er ikke studert. Dyrestudier indikerer kun minimale effekter på fertilitet ved plasmakonsentrasjoner som er mye høyere enn terapeutiske doser hos mennesker (mer enn 500 ganger høyere).

Graviditet

En moderat mengde data fra gravide kvinner (mellom 300 og 1000 graviditetsutfall) indikerer ingen misdannelsestoksisitet etter eksponering i første trimester. Det er ikke sett reproduksjonstoksisitet i dyrestudier (se avsnitt 5.3).

Det foreligger begrenset mengde data ved bruk av rizatriptan i andre og tredje trimester av svangerskapet. Bruk av rizatriptan kan vurderes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Rizatriptan skilles ut i lav konsentrasjon i morsmelk, med en gjennomsnittlig relativ spedbarnsdose på mindre enn < 1 % (mindre enn 6 % i verst tenkelige fall basert på C_{max} i morsmelk). Forsiktighet bør utvises ved administrering av rizatriptan til kvinner som ammer. Eksponering av spedbarn kan minimaliseres ved å unngå amming i 12 timer etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Migrene eller behandling med Maxalt Rapitab smeltetabletter kan gi søvnighet hos noen pasienter. Svimmelhet har også blitt rapportert hos noen pasienter som fikk Maxalt Rapitab smeltetabletter. Pasientene bør derfor vurdere sin evne til å utføre komplekse oppgaver under et migreneanfall og etter inntak av Maxalt Rapitab smeltetabletter.

4.8 Bivirkninger

Maxalt (tablett og smeltetablett) ble evaluert hos over 8630 voksne pasienter i opptil et år i kontrollerte kliniske studier. De vanligste bivirkningene evaluert i kliniske studier var svimmelhet, søvnighet og asteni/fatigue. Følgende bivirkninger har blitt evaluert i kliniske studier og/eller rapportert etter markedsføring:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/10$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: overfølsomhetsreaksjoner, anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner.

Psykiatriske lidelser:

Vanlige: søvnløshet.

Mindre vanlige: manglende orienteringsevne, nervøsitet.

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: svimmelhet, søvnighet, parestesi, hodepine, hypoestesi, redusert mental årvåkenhet.

Mindre vanlige: ataksi, vertigo, smaksforstyrrelser/vond smak, tremor, synkope.
Ikke kjent: anfall, serotonergt syndrom.

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: tåkesyn.

Hjertesykdommer:

Vanlige: hjertebank.

Mindre vanlige: arytmi, EKG avvik, takykardi.

Sjeldne: cerebrovaskulær hendelse (de fleste av disse bivirkningene har blitt rapportert hos pasienter med risiko for koronar arteriesykdom), bradykardi.

Ikke kjent: myokardiskemi eller -infarkt (de fleste av disse bivirkningene har blitt rapportert hos pasienter med risiko for koronar arteriesykdom).

Karsykdommer:

Mindre vanlige: hypertensjon, hetetokter.

Ikke kjent: perifer vaskulær iskemi.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Vanlige: svelgplager.

Mindre vanlige: dyspné.

Sjeldne: pipende pust.

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme, munntørrehet, oppkast, diaré, dyspepsi.

Mindre vanlige: tørste.

Ikke kjent: iskemisk kolitt.

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: rødming.

Mindre vanlige: pruritus, urtikaria, angioødem (f.eks. hevelse i ansikt, tunge, svelg) (for angioødem, se også pkt. 4.4), utslett, svetting.

Ikke kjent: toksisk epidermal nekrolyse.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: lokal tyngde- og trykkfølelse, nakkesmerter, stivhet.

Mindre vanlige: lokal stramhet, muskelsvakhet, ansiktssmerter, myalgi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: asteni/fatigue, mage- eller brystmerter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/pasientmelding.

4.9 Overdosering

Rizatriptan 40 mg (som enkeltdose eller fordelt på to doser med 2 timers intervall) ble vanligvis godt tolerert hos over 300 voksne pasienter. Svimmelhet og søvnighet var de vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene.

I en klinisk farmakologisk studie hvor 12 voksne frivillige forsøkspersoner fikk totalt 80 mg rizatriptan (gitt i løpet av 4 timer), opplevde 2 av personene synkope og/eller bradykardi. Den ene, en

kvinne på 29 år kastet opp, fikk bradykardi og ble svimmel 3 timer etter å ha fått totalt 80 mg rizatriptan (administrert i løpet av 2 timer). Tredje grads AV-blokk som responderte på atropin ble observert en time etter at de øvrige symptomene startet. Den andre, en mann på 25 år opplevde forbigående svimmelhet, synkope, inkontinens og en 5 sekunders systolisk pause (EKG-monitorert) umiddelbart etter en smertefull venepunktur. Venepunkturen kom to timer etter inntak av i alt 80 mg rizatriptan (administrert i løpet av 4 timer).

Basert på rizatriptans farmakologi kan i tillegg hypertensjon eller mer alvorlige kardiovaskulære symptomer opptre etter en overdosering. Gastrointestinal tømming (f.eks. mageskylling etterfulgt av aktivt kull) bør overveies ved mistanke om overdosering med Maxalt Rapitab smeltetabletter. Klinisk observasjon og EKG-monitorering bør fortsette i minst 12 timer, selv om kliniske symptomer ikke er sett.

Effekten av hemo- eller peritonealdialyse på serumkonsentrasjonene av rizatriptan er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: migrenemidler, selektive (5-HT₁)-reseptoragonister.
ATC-kode: N02CC04

Virkningsmekanisme

Rizatriptan bindes selektivt med høy affinitet til humane 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-reseptorer og har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på følgende reseptorer: 5-HT₂, 5-HT₃; adrenerge alfa₁, alfa₂ eller beta; dopaminerge D₁, D₂; histaminerger H₁; muskarine; eller benzodiazepin-reseptorer.

Den terapeutiske aktiviteten til rizatriptan ved behandling av migrenehodepine kan tilskrives agonistisk effekt på 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-reseptorer i ekstraserebrale, intrakranielle blodårer som antas å bli dilatert under et anfall og i sensoriske smertebaner i trigeminusnerver som stimulerer dem. Aktivisering av disse 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-reseptorene kan resultere i konstriksjon av de intrakranielle blodårene som forårsaker smerten og hemming av frigjøring av neuropeptider som fører til mindre inflammasjon i følsomme vev og redusert sentral smerteoverføring i trigeminusnerver.

Farmakodynamisk effekt

Voksne

Effekten av Maxalt Rapitab smeltetabletter i akuttbehandling av migreneanfall ble fastlagt i 2 multisenter, randomiserte, placebokontrollerte studier av lignende design som studiene med Maxalt tabletter. I en studie (n=311), var responsraten 2 timer etter dosering hos pasienter behandlet med Maxalt Rapitab smeltetabletter ca. 66 % for rizatriptan 5 mg og 10 mg sammenlignet med 47 % i placebogruppen. I en større studie (n=547) var responsraten 2 timer etter dosering 59 % for pasienter behandlet med Maxalt Rapitab 5 mg smeltetablett og 74 % med 10 mg, sammenlignet med 28 % i placebogruppen. Maxalt Rapitab smeltetabletter bedret også funksjonsevnen og lindret kvalmen, fotofobien og fonofobien som fulgte migreneanfallet. En signifikant effekt på smertelindring ble observert så tidlig som 30 minutter etter dosering i en av de to kliniske studiene for 10 mg dosen (se pkt. 5.2).

Basert på studier for tabletten forblir rizatriptan effektiv i behandlingen av migrene ved menstruasjon, dvs. migrene som inntreffer innen 3 dager før eller etter menstruasjonsstart.

Pediatrisk populasjon

Ungdom (12-17 år)

Effekten av Maxalt Rapitab smeltetabletter hos pediatriske pasienter (12-17 år) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallell gruppestudie (n=570). Det var et krav at pasientpopulasjonen var historiske ikke-respondere til behandling med NSAIDs og paracetamol. Pasienter med kvalifiserende migræne hodepine fikk administrert placebo eller rizatriptan innen 30 minutter etter start av anfall. Pasienter som ikke responderte på placebo i løpet av 15 minutter, behandlet et enkelt migræneanfall med enten placebo eller rizatriptan. Et vektbasert doseringsregime ble benyttet; pasienter mellom 20 kg og 40 kg fikk 5 mg rizatriptan, mens pasienter ≥ 40 kg fikk 10 mg rizatriptan.

I denne utvidede populasjonsstudien ble det observert en forskjell på 9 % mellom aktiv behandling og placebo for det primære effektendepunktet smertefrihet (reduksjon fra moderat eller sterk smerte til ingen smerte) 2 timer etter behandling (31 % for rizatriptan vs. 22 % for placebo ($p=0,025$)). Ingen signifikant forskjell for det sekundære endepunktet smertelindring (reduksjon fra moderat eller sterk smerte til lett eller ingen smerte) ble funnet.

Barn (6-11 år)

Effekten av Maxalt Rapitab smeltetabletter ble også evaluert hos pediatriske pasienter i aldersgruppen 6 til 11 år i den samme akutte placebokontrollerte studien (n=200). Prosentandelen av pasientene som oppnådde smertefrihet 2 timer etter behandling var ikke statistisk signifikant forskjellig hos pasienter som ble behandlet med Maxalt Rapitab smeltetabletter 5 og 10 mg sammenliknet med dem som fikk placebo (39,8 % vs. 30,4 %, $p=0,269$).

Maxalt Rapitab smeltetabletter gir migrænepasienter muligheten til å behandle migræneanfall uten å måtte svelge væske. Pasientene kan derfor ta sin medisin tidligere, f.eks. når væske ikke er tilgjengelig, og unngå mulig forverring av gastrointestinale symptomer forbundet med svelging av væske.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rizatriptan absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering. Gjennomsnittlig peroral biotilgjengelighet av smeltetabletten er ca. 40-45 %, og gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) nås etter ca. 1,58 timer ($T_{\max}$). Tiden til gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter administrering av rizatriptansmeltetabletter er forsinket med 30-60 min i forhold til tabletter.

Effekt av mat: Effekten av mat på absorpsjonen av rizatriptan fra smeltetabletter er ikke undersøkt. For rizatriptantablettene blir $T_{\max}$ forsinket med ca. 1 time når tablettene tas sammen med mat. En ytterligere forsinkelse i absorpsjon av rizatriptan kan oppstå når smeltetabletter tas etter måltid.

Distribusjon

Rizatriptan bindes bare i liten grad til plasmaproteiner (14 %). Distribusjonsvolumet er ca. 140 l hos menn og 110 l hos kvinner.

Biotransformasjon

Rizatriptan metaboliseres hovedsakelig via oksidativ deaminering av monoaminoksidase-A (MAO-A) til en indol-eddiksyre-metabolitt som ikke er farmakologisk aktiv. Metabolitten

N-monodesmetylrizatriptan som har aktivitet på 5-HT_{1B/1D}-reseptorer på linje med morsubstansen, dannes bare i liten grad og bidrar ikke signifikant til rizatriptans farmakodynamiske aktivitet. Plasmakonsentrasjoner av N-monodesmetylrizatriptan er ca. 14 % av morsubstansen, og den elimineres på samme måte. Andre mindre metabolitter inkluderer N-oksidet, 6-hydroksyforbindelsen og sulfatkonjugatet av 6-hydroksymetabolitten. Ingen av disse mindre metabolittene er farmakologisk aktive. Etter peroral administrering av ¹⁴C-merket rizatriptan utgjør rizatriptan ca. 17 % av den sirkulerende radioaktiviteten i plasma.

Eliminasjon

AUC for rizatriptan øker proporsjonalt med dosen hos menn og tilnærmet proporsjonalt med dosen hos kvinner etter en intravenøs dose på 10-60 mikrog/kg. Ved peroral administrering øker AUC nesten proporsjonalt med dosen i doseringsområdet 2,5-10 mg. Halveringstiden av rizatriptan i plasma hos menn og kvinner er i gjennomsnitt 2-3 timer. Plasmaclearance av rizatriptan er gjennomsnittlig ca. 1000-1500 ml/min hos menn og ca. 900-1100 ml/min hos kvinner, ca. 20-30 % av dette er renal clearance. Etter en peroral dose med ¹⁴C-merket rizatriptan utskilles ca. 80 % i urinen og ca. 10 % i feces. Dette viser at metabolittene utskilles hovedsakelig via nyrene.

I samsvar med first-pass metabolismen utskilles ca. 14 % av en peroral dose via urinen som uendret rizatriptan, mens 51 % utskilles som indol-eddiksyre-metabolitt. Ikke mer enn 1 % blir utskilt i urinen som den aktive N-monodesmetylmotabolitten.

Hvis rizatriptan blir gitt i henhold til maksimal angitt dosering, blir det ingen akkumulasjon i plasma fra dag til dag.

Pasientkarakteristika

Følgende data er basert på studier med tabletter.

Pasienter med migreneanfall: Et migreneanfall påvirker ikke farmakokinetikken til rizatriptan.

Kjønn: AUC for rizatriptan (10 mg peroralt) var ca. 25 % lavere for menn enn for kvinner, C_{max} var 11 % lavere og (T_{max}) var omtrent lik. Denne tilsynelatende farmakokinetiske forskjellen hadde ingen klinisk betydning.

Eldre: Plasmakonsentrasjonen av rizatriptan hos eldre pasienter (fra 65 til 77 år) var liknende den sett hos yngre voksne.

Pediatrisk populasjon: En farmakokinetisk studie av rizatriptan (formulert som smeltetablett) ble utført i pediatriske migrenepasienter i alderen 6 til 17 år. Gjennomsnittlig eksponering etter administrering av en enkelt dose 5 mg rizatriptan smeltetablett hos pasienter som veide 20-39 kg eller 10 mg rizatriptan smeltetablett hos pasienter som veide ≥ 40 kg var henholdsvis 15 % lavere og 17 % høyere sammenliknet med eksponering etter administrering av en enkelt dose 10 mg rizatriptan smeltetablett hos voksne. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er uklar.

Nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh's score 5-6): Plasmakonsentrasjonen av rizatriptan etter peroral dosering til pasienter med nedsatt leverfunksjon forårsaket av mild alkoholisk levercirrhose, var lik den sett hos unge personer (menn og kvinner). Signifikant økning i AUC (50 %) og C_{max} (25 %) ble sett hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh's score 7). Farmakokinetikken er ikke studert i pasienter med Child-Pugh's score >7 (alvorlig nedsatt leverfunksjon).

Nedsatt nyrefunksjon: AUC for rizatriptan hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-60 ml/min/1,73m²) var ikke signifikant forskjellig fra AUC hos friske personer. Hos hemodialysepasienter (kreatininclearance <10 ml/min/1,73 m²) var AUC for rizatriptan ca. 44 %

høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon for rizatriptan hos pasienter med alle grader av nedsatt nyrefunksjon var lik konsentrasjonen hos friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet, sikkerhetsfarmakologi og farmakokinetikk og metabolisme.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Gelatin, mannitol (E 421), glysin, aspartam (E 951), peppermyntesmak (sammensatt av peppermynteolje, maltodekstrin og dekstrin).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC/PVDC-blister med 1 smeltetablett inne i en aluminiumspose. Pakninger på 2, 3, 6, 12 eller 18 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 10-8011

10 mg: 10-8012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2011

Dato for siste fornyelse: 12. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2024