

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maxalt Rapitab 5 mg tabletti, kylmäkuivattu  
Maxalt Rapitab 10 mg tabletti, kylmäkuivattu

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 7,265 mg ritsatriptaanibentsoaattia, joka vastaa 5 mg ritsatriptaania.

Yksi 10 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 14,53 mg ritsatriptaanibentsoaattia, joka vastaa 10 mg ritsatriptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 1,88 mg aspartaamia (E951) ja yksi 10 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 3,75 mg aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kylmäkuivattu

5 mg:n kylmäkuivattu tabletti: Valkoinen tai vaalea pyöreä, piparmintun makuinen kylmäkuivattu tabletti, johon on painettu pyöreäkulmainen kolmio.

10 mg:n kylmäkuivattu tabletti: Valkoinen tai vaalea pyöreä, piparmintun makuinen kylmäkuivattu tabletti, johon on painettu pyöreäkulmainen neliö.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ennakko-oireisten tai ilman ennakko-oireita ilmenevien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen akuutti hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Maxalt Rapitab -valmistetta ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi.

Maxalt Rapitab kylmäkuivattuja tabletteja ei tarvitse ottaa nesteen kera.

Kylmäkuivattu tabletti on pakattu foliopakkaukseen, joka on edelleen pakattu alumiinikuoreen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan foliopakkaus alumiinikuoreesta vasta juuri ennen lääkkeenottoa. Tämän jälkeen foliopakkaus avataan kuivin käsin, ja kylmäkuivattu tabletti asetetaan kielen päälle, jossa se liukenee, ja se niellään syljen mukana.

Maxalt-valmistetta on saatavana myös tabletteina.

Kylmäkuivattuja tabletteja voidaan käyttää silloin, kun vettä ei ole saatavilla, tai jos halutaan välttää tabletin ja veden nielemisen mahdollisesti aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua.

## Annostus

### 18-vuotiaat ja tätä vanhemmat aikuiset

Suosittelun annos on 10 mg.

*Annoksen uusiminen:* Annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia; 24 tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi annosta.

- *Päänsäryn uusiutuminen 24 tunnin kuluessa:* Jos ensimmäisen annoksen jälkeen ohimennyt päänsärky palaa, voidaan ottaa yksi lisäannos. Edellä mainitut annosrajat tulee huomioida.
- *Jos vastetta ei todeta:* Toisen annoksen tehokkuutta samaan kohtaukseen, johon ensimmäinen annos ei ole tehonnut, ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa. Näin ollen potilaan ei tule ottaa toista annosta kohtaukseen, johon ensimmäinen annoskaan ei ole tehonnut.

Kliinisten tutkimusten mukaan hoito voi tehota myöhemmissä kohtauksissa, vaikkei se olisi tehonnut yhdessä kohtauksessa.

Joillekin potilaille tulee käyttää pienempää (5 mg:n) Maxalt Rapitab -annosta, erityisesti seuraavilla potilasryhmillä:

- propranololia käyttävät potilaat. Ritsatriptaatin ja propranololin annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia. (Ks. kohta 4.5.)
- potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta

Annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia; 24 tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi annosta.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)*

Maxalt Rapitabin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Iäkkäät potilaat

Ritsatriptaatin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole järjestelmällisesti tutkittu.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien käyttö tai valmisteen käyttö kahden viikon sisällä MAO:n estäjän käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

Maxalt Rapitab -valmistetta ei pidä antaa potilaalle, jolla on vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Maxalt Rapitab -valmistetta ei pidä antaa potilaalle, jolla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Keskivaikea tai vaikea hypertensio tai hoitamaton lievä hypertensio.

Tutkimuksin todettu sepelvaltimotauti, mukaan luettuina iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti tai tutkimuksin todettu oireeton iskemia), oireet tai merkit iskeemisestä sydänsairaudesta tai Prinzmetalin angina.

Ääreisverenkierron häiriöt.

Ritsatriptaaniin samanaikainen käyttö ergotamiiniin, ergotamiiniin johdannaisten (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien kanssa (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maxalt Rapitab -valmistetta tulee antaa vain potilaille, joilla migreenidiagnoosi on varmistettu. Maxalt Rapitab -valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on basilaarinen tai hemipleginen migreeni.

Maxalt Rapitab -valmisteella ei pidä hoitaa "epätavallista" päänsärkyä eli päänsärkyä, joka saattaa olla yhteydessä mahdollisesti vakavaan sairauteen (esim. aivohalvaukseen tai aneurysman repeämään), jossa aivoverisuonten supistuminen voi olla haitallista.

Ritsatriptaani voi aiheuttaa ohimeneviä oireita, kuten rintakipua ja puristavia tuntemuksia. Nämä oireet voivat olla voimakkaita ja tuntua myös kaulan alueella (ks. kohta 4.8). Jos näiden oireiden katsotaan olevan merkki iskeemisestä sydänsairaudesta, ei ritsatriptaania tule enää antaa ja potilaan tila on arvioitava asianmukaisesti.

Kuten ei muitakaan 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonisteja, myöskään ritsatriptaania ei tule antaa ilman ennakkotutkimuksia potilaille, joilla saattaa olla diagnosoimaton sydänsairaus tai potilaille, joilla on sepelvaltimotaudin vaara (esim. hypertonikot, diabeetikot, tupakoijat, nikotiinikorvaushoitoa käyttävät, yli 40-vuotiaat miehet, postmenopausaaliset naiset, potilaat, joilla on haarakatkos ja potilaat, joiden suvussa on esiintynyt paljon sepelvaltimotautia). Ennakkotutkimukset eivät välttämättä paljasta kaikkia potilaita, joilla on sydänsairaus. Erittäin harvinaisissa tapauksissa on 5-HT<sub>1</sub>-agonistien käytön yhteydessä esiintynyt vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole ollut sydänsairautta. Potilaille, joilla on tutkimuksin todettu sepelvaltimotauti, ei pidä antaa Maxalt Rapitab -valmistetta (ks. kohta 4.3).

5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on esiintynyt sepelvaltimospasmeja. Sydänlihaskemiamia ja sydäninfarkteja on ilmoitettu esiintyneen harvoin 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien kuten Maxaltin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Muita 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonisteja (esim. sumatriptaania) ei pidä käyttää samanaikaisesti Maxalt Rapitab -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Ritsatriptaaniannoksen jälkeen on suositeltavaa odottaa vähintään 6 tuntia ennen ergotamiini-tyyppisten lääkkeiden (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini tai metysergidi) ottamista. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen on pidettävä vähintään 24 tunnin tauko ennen ritsatriptaaniin ottamista. Vaikka kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa 16 terveelle miehelle annettiin suun kautta ritsatriptaania ja parenteraalisesti ergotamiinia, ei havaittu toisiaan vahvistavia vasospastisia vaikutuksia, tällaiset vaikutukset ovat teoriassa mahdollisia (ks. kohta 4.3).

Serotoniinisyndroomaa (johon on liittynyt mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia) on raportoitu, kun triptaaneja on annettu samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI:t) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI:t) kanssa. Nämä reaktiot saattavat olla vaikeita. Jos ritsatriptaaniin käyttö yhdessä SSRI:n tai SNRI:n kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaita on syytä seurata tarkoin, erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jolloin annoksia nostetaan, tai jos hoitoon lisätään jokin muu serotonerginen lääkevalmiste. (Ks. kohta 4.5.)

Haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, jos triptaaneja (5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonisteja) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Angioedeemaa (kuten kasvojen, kielen ja nielun turvotusta) voi esiintyä potilailla, jotka saavat triptaaneja, mm. ritsatriptaania. Jos kielen tai nielun angioedeemaa ilmaantuu, potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet ovat hävinneet. Hoito on lopetettava heti ja vaihdettava muuhun lääkeaineryhmään kuuluvaan lääkkeeseen.

#### Aspartaami

Maxalt Rapitab -kylmäkuivatut tabletit sisältävät aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Kukin 5 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 1,88 mg aspartaamia, joka vastaa 1,1 mg fenyylialaniinia. Kukin 10 mg:n kylmäkuivattu tabletti sisältää 3,75 mg aspartaamia, joka vastaa 2,1 mg fenyylialaniinia. Se voi olla haitallinen potilaille, joilla on fenyyliketoniauria.

Interaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon annettaessa ritsatriptaania potilaille, jotka saavat CYP 2D6 -substraatteja (ks. kohta 4.5).

#### Särkylääkepäänsärky

Päänsäryn hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai tällaista tilannetta epäillään, tulisi potilaan kääntyä lääkärin puoleen ja lääkitys tulisi keskeyttää. Särkylääkepäänsärkyä voidaan epäillä potilailla, joilla on toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä säännöllisestä päänsärkylääkkeiden käytöstä huolimatta (tai johtuen).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Ergotamiini, ergotamiinin johdannaiset (mukaan lukien metysergidi), muut*

*5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistit:* Additiivisen vaikutuksen vuoksi ritsatriptaatin käyttö yhdessä ergotamiinin, ergotamiinin johdannaisten (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoriagonistien (esim. sumatriptaani, tsolmitriptaani, naratriptaani) kanssa lisää sepelvaltimon supistumisvaaraa ja hypertensiovaaraa. Siksi yhdistelmä on kontraindikoitu. (Ks. kohta 4.3.)

*Monoamiinioksidaasin estäjät:* Ritsatriptaani metaboloituu pääasiassa monoamiinioksidaasin alatyypin A:n (MAO-A:n) välityksellä. Ritsatriptaatin ja sen aktiivisen N-monodesmetyylimetaboliitin pitoisuus plasmassa lisääntyy, kun samanaikaisesti annettiin selektiivistä reversiibeliä MAO-A:n estäjää. Ei-selektiivisten reversiibelien (esim. linetsolidi) ja irreversiibelien MAO:n estäjien vaikutukset ovat oletettavasti samankaltaiset tai voimakkaammat. Sepelvaltimon supistumisvaaran ja hypertensiovaaran vuoksi Maxalt Rapitab -valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä. (Ks. kohta 4.3.)

*Beetasalpaajat:* Samanaikainen propranololin käyttö saattaa lisätä ritsatriptaatin pitoisuutta plasmassa. Lisäys johtuu todennäköisimmin ensikierron metabolian interaktiosta näiden kahden lääkeaineen välillä, sillä MAO-A on osallisena sekä ritsatriptaatin että propranololin metaboliassa. Interaktio aiheuttaa keskimäärin 70–80 prosentin lisäyksen AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoissa. Propranololihoitoa saavilla potilailla tulee käyttää 5 mg:n Maxalt Rapitab -annosta. (Ks. kohta 4.2.)

Yhteisvaikutustutkimuksessa nadololi ja metoprololi eivät muuttaneet ritsatriptaatin pitoisuutta plasmassa.

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja serotoniinisyndrooma:* Joissakin raporteissa on kuvattu potilaita, joilla on serotoniinisyndroomaan sopivia oireita (mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia) selektiivisen serotoniinin takaisinotonestäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjän (SNRI) ja triptaanien käytön seurauksena (ks. kohta 4.4).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että ritsatriptaani estää sytokromia P450 2D6 (CYP 2D6). Kliinistä tietoa interaktioista ei ole saatavilla. Interaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon annettaessa ritsatriptaania potilaille, jotka saavat CYP 2D6 -substraatteja.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa todettiin vain vähäisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen plasmapitoisuuksilla, jotka ylittävät huomattavasti terapeuttiset pitoisuudet ihmisillä (yli 500-kertaisesti).

### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuvaan altistumiseen liittyy epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ritsatriptaatin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on saatavilla vain vähän tietoa. Ritsatriptaatin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

### Imetys

Ritsatriptaani erittyy ihmisillä äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina. Keskimääräinen lapsen saama suhteellinen annos on alle 1 % (alle 6 % pahimmassa mahdollisessa skenaariossa, joka perustuu ritsatriptaatin  $C_{max}$ -arvoon äidinmaidossa). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ritsatriptaania imettäville naisille. Lapsen altistus voidaan minimoida välttämällä imetystä 12 tunnin ajan ritsatriptaaniannoksen jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Migreeni tai Maxalt Rapitab -hoito saattaa aiheuttaa uneliaisuutta joillekin potilaille. Joillakin Maxalt Rapitab -valmistetta saaneilla potilailla on todettu myös huimausta. Potilaiden tulee tämän vuoksi arvioida kykynsä suorittaa monimutkaisia tehtäviä migreenikohtausten aikana sekä otettuaan Maxalt Rapitab -valmistetta.

## 4.8 Haittavaikutukset

8630 aikuispotilasta on saanut Maxalt-valmistetta (sekä tablettina että kylmäkuivattuna tablettina) pisimmillään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa todetuista haittavaikutuksista olivat huimaus, uneliaisuus sekä voimattomuus tai väsymys. Haittavaikutuksia, joita on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai raportoitu lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön ovat:

*[Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ja Harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]*

### **Immuunijärjestelmä**

*Harvinainen:* yliherkkyysoireyhtymä, anafylaksia/anafylaktinen reaktio

### **Psyykkiset häiriöt**

*Yleinen:* unettomuus

*Melko harvinainen:* desorientaatio, hermostuneisuus

### **Hermosto**

*Yleinen:* heitehuimaus, uneliaisuus, parestesia, päänsärky, hypestesia, tarkkaavaisuuden heikkeneminen

*Melko harvinainen:* ataksia, huimaus, makuhäiriöt/paha maku, vapina, pyörtyminen

*Tuntematon:* kouristukset, serotoniinisyndrooma

## **Silmät**

*Melko harvinainen:* näön hämärtyminen

## **Sydän**

*Yleinen:* palpitaatio

*Melko harvinainen:* rytmihäiriö, poikkeava EKG, takykardia

*Harvinainen:* aivohalvaus (useimmiten näitä haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, joilla on sepelvaltimotautia ennustavia vaaratekijöitä), bradykardia

*Tuntematon:* sydänlihaskemia tai sydäninfarkti (useimmiten näitä haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, joilla on sepelvaltimotautia ennustavia vaaratekijöitä)

## **Verisuonisto**

*Melko harvinainen:* hypertensio, kuumat aallot

*Tuntematon:* perifeerinen vaskulaarinen iskemia

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Yleinen:* nielun ärsytys

*Melko harvinainen:* hengenahdistus

*Harvinainen:* vinkuva hengitys

## **Ruoansulatuselimistö**

*Yleinen:* pahoinvointi, suun kuivuminen, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt

*Melko harvinainen:* jano

*Tuntematon:* iskeeminen koliitti

## **Iho ja ihonalainen kudος**

*Yleinen:* punastuminen

*Melko harvinainen:* kutina, nokkosihottuma, angioedeema (esim. kasvojen, kielen ja nielun turvotus) (angioedeema, ks. myös kohta 4.4), ihottuma, hikoilu

*Tuntematon:* toksinen epidermaalinen nekrolyysi

## **Luusto, lihakset ja sidekudos**

*Yleinen:* paikallinen painon tunne, niskasärky, jäykkyys

*Melko harvinainen:* paikallinen puristuksen tunne, lihasheikkous, kasvojen alueen kipu, lihaskipu

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

*Yleinen:* heikkous/väsymys, vatsa- tai rintakipu

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yli 300 aikuispotilaalle tehdyssä tutkimuksessa potilaat sietivät yleensä hyvin 40 mg ritsatriptaania (joka annettiin joko yhden tabletin annoksena tai kahtena annoksena kahden tunnin välein); huimaus ja uneliaisuus olivat yleisimmät lääkkeestä johtuneet haittavaikutukset.

Kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa 12 aikuiselle koehenkilölle annettiin ritsatriptaania siten, että kumulatiivinen kokonaisannos oli 80 mg (neljän tunnin kuluessa), kahdella koehenkilöllä todettiin pyörtyminen ja/tai bradykardia. Näistä toisella, joka oli 29-vuotias nainen, alkoi ilmetä oksentelua, bradykardiaa ja huimausta kolme tuntia sen jälkeen, kun hän oli saanut yhteensä 80 mg ritsatriptaania (kahden tunnin kuluessa). Tunnin kuluttua näiden oireiden alkamisesta hänellä todettiin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, joka korjaantui atropiinilla. Toisella koehenkilöllä, joka oli 25-vuotias mies, ilmeni ohimenevää huimausta, pyörtyminen, inkontinenssi ja viiden sekunnin systoleväli (EKG-monitorissa) välittömästi kivuliaan laskimoverinäytteen oton jälkeen. Laskimoverinäyte otettiin kaksi tuntia sen jälkeen, kun koehenkilö oli saanut yhteensä 80 mg ritsatriptaania (neljän tunnin kuluessa).

Tämän lisäksi ritsatriptaatin farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattaa yliannostuksen jälkeen ilmetä verenpaineen nousua tai muita tätä vakavampia sydän- tai verisuonioireita. Potilailla, joilla epäillään Maxalt Rapitab -yliannostusta, tulee harkita maha-suolikanavan dekontaminointia (esim. mahahuuhtelua ja sen jälkeen aktiivihiilen antoa). Potilaan kliinistä tilaa ja EKG-käyrää tulee seurata vähintään 12 tuntia, vaikka kliinisiä oireita ei olisi havaittavissa.

Hemo- ja peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin ritsatriptaanipitoisuuteen ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: migreenilääkkeet, selektiiviset 5HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02C C04

Vaikutusmekanismi: Selektiiviset serotoniinin (5HT<sub>1B/1D</sub>) agonistit

Ritsatriptaani sitoutuu selektiivisesti ja suurella affiniteetilla ihmisen 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoreihin. Sillä on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta tai farmakologista aktiivisuutta 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreihin, adrenergisiin alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- ja beetareseptoreihin, dopaminergisiin D<sub>1</sub>- ja D<sub>2</sub>-reseptoreihin, histaminergisiin H<sub>1</sub>-reseptoreihin, muskariinireseptoreihin tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Ritsatriptaatin terapeuttinen vaikutus migreenipäänsäryn hoidossa johtunee sen 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoriagonistivaikutuksista kallonsisäisiin aivojen pinnalla kulkeviin verisuoniin, joiden ajatellaan laajenevan kohtauksen aikana, ja niitä hermottavaan trigeminushermoon. Näiden 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoreiden aktivaatio voi aiheuttaa supistuksen kipua tuottavissa verisuonissa, estää neuropeptidien vapautumista vähentäen tulehdusreaktiota tuntoa aistivissa kudoksissa ja vähentää trigeminuksen välittämän kipuaistimuksen kulkua keskushermostoon.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### Aikuiset

Maxalt Rapitab -kylmäkuivattujen tablettien teho akuuttien migreenikohtausten hoidossa osoitettiin kahdessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa koasetelma oli samankaltainen kuin Maxalt-tableteilla tehdyissä tutkimuksissa. Toisessa tutkimuksessa (n = 311) oireiden helpottuminen kahden tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta oli todettavissa noin 66 prosentilla Maxalt Rapitab -valmistetta (5 mg tai 10 mg ritsatriptaania) saaneista potilaista, kun vastaava luku plaseboryhmässä oli 47 %. Laajemmassa tutkimuksessa (n = 547) oireiden helpottuminen kahden tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta oli todettavissa 59 prosentilla Maxalt Rapitab 5 mg -valmistetta saaneista potilaista ja 74 prosentilla Maxalt Rapitab 10 mg -valmistetta saaneista potilaista, kun vastaava luku plaseboryhmässä oli 28 %. Maxalt Rapitab myös lievensi migreenikohtausten yhteydessä esiintyvää toimintakyvyttömyyttä, pahoinvointia ja herkkyttä valolle ja äänille. Toisessa 10 mg annoksella tehdyssä tutkimuksessa todettiin merkitsevä kivun lievittyminen jo 30 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 5.2).

Maxalt-tableteilla tehtyjen tutkimusten perusteella ritsatriptaani on tehokas kuukautisiin liittyvän eli kolmen päivän aikana ennen tai jälkeen kuukautisten alkua ilmenevän migreenin hoidossa.

### Pediatriset potilaat

#### Nuoret (12–17-vuotiaat)

Kylmäkuivattujen Maxalt Rapitab -tablettien tehoa arvioitiin lapsipotilaiden (12–17-vuotiaiden) hoidossa rinnakkaisryhmillä tehdyssä satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (n = 570). Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joiden aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja parasetamolilla oli osoittautunut tehottomaksi. Potilaille, joilla oli migreeniksi luokiteltava päänsärky, annettiin ensin plaseboa tai ritsatriptaania 30 minuutin kuluessa päänsäryn alkamisesta. Ellei 15 minuuttia kestäneen plasebojakson (*run-in*) aikana havaittu vastetta, potilaalle annettiin joko plaseboa tai ritsatriptaania yhden migreenikohtauksen hoitoon. Painonmukaista annostusta noudattaen 20 - < 40 kg painaville potilaille annettiin 5 mg ritsatriptaania ja  $\geq 40$  kg painaville potilaille 10 mg ritsatriptaania.

Tässä rajatun potilasjoukon (*enriched population*) tutkimuksessa ensisijaisessa tehoa mittaavassa päätetapahtumassa, joka oli kivuttomuus kahden tunnin kuluttua hoidosta (kohtalaisen tai vaikean päänsäryn lakkaaminen), vaikuttavan läikehoidon ja plasebon ero oli 9 % (ritsatriptaani 31 % ja plasebo 22 % (p = 0,025)). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli kivun lievittymisessä (kohtalaisen tai vaikean päänsäryn muuttuminen lieväksi tai lakkaaminen) ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa.

#### Lapset (6–11-vuotiaat)

Samassa lyhytaikaisessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin kylmäkuivattujen Maxalt Rapitab -tablettien tehoa myös 6–11-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa (n = 200). Kivuttomien potilaiden osuudessa kahden tunnin kuluttua hoidosta ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 5 mg:n ja 10 mg:n kylmäkuivattuja Maxalt Rapitab -tabletteja saaneen ryhmän (39,8 %) ja plaseboryhmän välillä (30,4 %, p = 0,269).

Maxalt Rapitab mahdollistaa migreenikohtauksen hoidon ilman, että potilaan täytyy juoda nestettä. Tämä saattaa auttaa potilaita ottamaan lääkkeen nopeammin esimerkiksi tilanteissa, joissa juotavaa ei ole saatavilla, sekä välttämään juomisen mahdollisesti aiheuttamaa maha-suolikanavan oireiden pahenemista.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta annettu ritsatriptaani imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suun kautta annetun kylmäkuivatun tabletin keskimääräinen hyötyosuus on noin 40–45 %, ja keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 1,58 tunnissa ( $T_{max}$ ). Ritsatriptaenin antamisen jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan Rapitab-lääkemuotoa käytettäessä 30–60 minuuttia myöhemmin kuin tablettia käytettäessä.

*Ruoan vaikutus imeytymiseen:* Ruoan vaikutusta suussa liukenevan kylmäkuivatun tabletin sisältämän ritsatriptaenin imeytymiseen ei ole tutkittu. Jos ritsatriptaanitabletit otetaan ruoan kanssa, viivästyy huippupitoisuuden ( $T_{max}$ ) saavuttaminen noin tunnilla. Jos kylmäkuivatut tabletit otetaan aterian jälkeen, voi ritsatriptaenin imeytyminen viivästyä tätä enemmän.

### Jakautuminen

Ritsatriptaani sitoutuu vähäisessä määrin (14 %) plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus on miehillä noin 140 litraa ja naisilla 110 litraa.

## Biotransformaatio

Ritsatriptaani metaboloituu ensisijaisesti monoamiinioksidiaasi-A:n (MAO-A:n) avulla oksidatiivisen deaminaation kautta indolietikkahappometaboliitiksi, joka ei ole farmakologisesti aktiivinen. Vähäisessä määrin muodostuu N-monodesmetyyliritsatriptaania, jolla on samanlainen vaikutus 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptoreihin kuin muuttumattomalla ritsatriptaanilla, mutta sen osuus ritsatriptaanin farmakodynaamisesta aktiivisuudesta ei ole merkittävä. N-monodesmetyyliritsatriptaanin pitoisuus plasmassa on noin 14 % muuttumattoman ritsatriptaanin pitoisuudesta, ja se poistuu elimistöstä samalla nopeudella. Muita, vähäisempiä metaboliitteja ovat N-oksidimetaboliitti, 6-hydroksimetaboliitti ja 6-hydroksimetaboliitin sulfaattikonjugaatti. Mikään näistä metaboliiteista ei ole farmakologisesti aktiivinen. Kun <sup>14</sup>C-leimattua ritsatriptaania annetaan suun kautta, ritsatriptaanin osuus plasman radioaktiivisuudesta on 17 %.

## Eliminaatio

Kun ritsatriptaania annetaan laskimoon AUC-arvo kasvaa miehillä annoksen mukaan ja naisilla lähes annoksen mukaan annosalueella 10–60 mikrog/kg. Kun ritsatriptaania annetaan suun kautta, AUC-arvo kasvaa lähes annoksen mukaan annosalueella 2,5–10 mg. Ritsatriptaanin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 2–3 tuntia sekä miehillä että naisilla. Ritsatriptaanin plasmapuhdistuma on keskimäärin noin 1000–1500 ml/min miehillä ja noin 900–1100 ml/min naisilla; munuaispuhdistuman osuus tästä on noin 20–30 %. Suun kautta annetun <sup>14</sup>C-leimatun ritsatriptaaniannoksen radioaktiivisuudesta noin 80 % erittyy virtsaan ja noin 10 % ulosteisiin. Tämä osoittaa metaboliittien erittyvän pääasiassa munuaisten kautta.

Ritsatriptaanin ensikierron metabolian mukaisesti noin 14 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana ritsatriptaanina ja 51 % indolietikkahappometaboliittina. Vain 1 % erittyy virtsan mukana aktiivisena N-monodesmetyylimetaboliittina.

Käytettäessä ritsatriptaania päivittäin suositeltuina enimmäisannoksina lääkeaine ei kumuloidu plasmassa.

## Farmakokinetiikka eri potilasryhmillä

Seuraavat tiedot perustuvat tabletti-muodolla tehtyihin tutkimuksiin.

*Potilaat, joilla on migreenikohtaus.* Migreenikohtaus ei vaikuta ritsatriptaanin farmakokinetiikkaan.

*Sukupuoli:* Tutkimuksissa ritsatriptaanin (10 mg suun kautta) AUC-arvo oli miehillä noin 25 % pienempi kuin naisilla, C<sub>max</sub> oli 11 % pienempi, ja T<sub>max</sub> oli suunnilleen sama. Todetulla farmakokineettisellä erolla ei ollut kliinistä merkitystä.

*Iäkkäät potilaat:* Plasman ritsatriptaanipitoisuudet ikääntyneillä potilailla (ikä 65–77 vuotta) olivat samaa luokkaa kuin nuorilla aikuisilla.

*Pediatriset potilaat:* Ritsatriptaanin farmakokinetiikkaa (kylmäkuivattuina tabletteina) tutkittiin 6–17-vuotiailla migreeniä sairastavilla lapsipotilailla. Kun 20–39 kg painaville lapsipotilaille annettiin 5 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, keskimääräinen lääkeainealtistus oli 15 % pienempi kuin aikuisilla, jotka saivat 10 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, ja kun ≥ 40 kg painaville lapsipotilaille annettiin 10 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, keskimääräinen altistus oli 17 % suurempi kuin saman annoksen saaneilla aikuisilla. Näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä.

*Maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 5-6):* Kun ritsatriptaania annettiin suun kautta potilaille, joilla oli alkoholin aiheuttamasta lievästä maksakirroosista johtuva maksan vajaatoiminta, plasman ritsatriptaanipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin nuorilla mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä 7) sairastavilla potilailla todettiin merkitsevä AUC-arvon lisäys (50 %) ja C<sub>max</sub>-arvon lisäys (25 %). Farmakokineettisiä

tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden Child-Pugh-pistemäärä on yli 7 (vaikea maksan vajaatoiminta).

*Munuaisten vajaatoiminta:* Ritsatriptaanin AUC-arvo tablettien annon jälkeen ei ollut merkitsevästi erilainen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla ja terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysipotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 10ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ritsatriptaanin AUC-arvo oli noin 44 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ritsatriptaanin huippupitoisuus plasmassa oli vajaatoiminnan asteesta riippumatta samaa luokkaa kuin terveillä koehenkilöillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisissa prekliinisissä toksisuustutkimuksissa toistetuilla annoksilla, genotoksisuus-, karsinogeenisuus-, lisääntymis- ja sikiötoksisuustutkimuksissa, farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa, farmakokineettisissä tutkimuksissa ja metaboliatutkimuksissa ei ole todettu seikkoja, joiden mukaan valmiste aiheuttaisi vaaraa ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Liivate  
Mannitoli (E421)  
Glysiini  
Aspartaami (E951)  
Piparminttuaromi (sisältää piparminttuöljyä, maltodekstriiniä ja dekstriiniä).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Alumiinikuori, jonka sisällä on yhden kylmäkuivatun tabletin sisältävä alumiini/ PVC/PVDC läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 2, 3, 6, 12 ja 18 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg:n kylmäkuivattu tabletti: 13590

10 mg:n kylmäkuivattu tabletti: 13591

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. elokuuta 1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.5.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 5 mg frystorkad tablett innehåller 1,88 mg aspartam (E951) och en 10 mg frystorkad tablett innehåller 3,75 mg aspartam (E951).

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 administreringsätt

##### Administreringsätt

Maxalt Rapitab ska inte användas profylaktiskt.

Maxalt Rapitab frystorkade tabletter behöver inte tas med vätska.

Den frystorkade tablettens 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 med torra händer och tablettens 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 24 timmar.

- *Om huvudvärken återkommer inom 24 timmar:* Om huvudvärken avklingat, men senare återkommer kan ytterligare en dos tas. Ovan 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. Doserna av rizatriptan och propranolol bör ges med minst 2 timmar mellanrum. (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 24 timmar.

### Pediatrik 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 ska inte ges till patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Maxalt Rapitab ska inte ges till patienter med tidigare stroke (slaganfall) 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<sub>1B/1D</sub>-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 stroke eller rupturerat aneurysm), där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara farlig.

Efter intag av rizatriptan kan övergående symtom uppträda såsom bröstsmärta och åtstrammingskänsla 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<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister ska rizatriptan inte ges, utan att en klinisk bedömning görs, till patienter som kan ha odiagnostiserad hjärtsjukdom eller till patienter med risk för koronarkärlssjukdom (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 koronarkärlssjukdom). 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-HT<sub>1</sub> agonister. Maxalt Rapitab ska inte ges till patienter med känd koronarkärlssjukdom (se avsnitt 4.3).

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

Andra 5-HT<sub>1B/1D</sub> 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<sub>1B/1D</sub>-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<sub>1B/1D</sub> receptor-agonister:* På grund av en additiv effekt, ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller andra 5-HT<sub>1B/1D</sub> 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-monodesmetylmetylmetabolit 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 Maxalt Rapitab ska inte ges 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<sub>max</sub> 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 serotoninergt syndrom:* Fall har rapporterats där patienter beskrivs med symptom förenliga med serotoninergt 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**

### 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).

## 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 värsta tänkbara scenario baserat på  $C_{max}$  i bröstmjölks). Försiktighet ska iakttagas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering kan minimeras genom att undvika amning 12 timmar efter tillförsel av rizatriptan.

## **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, serotoninerg syndrom.

### ***Ögon***

*Mindre vanliga:* dimsyn.

### ***Hjärtat***

*Vanliga:* palpitation.

*Mindre vanliga:* arytmi, 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.  
*Ingen känd frekvens:* perifer vaskulär ischemi.

### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

*Vanliga:* svalgbesvär.  
*Mindre vanliga:* dyspné.  
*Sällsynta:* väsende 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 åttstrammingskänsla, 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).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea

## **4.9 Överdoseriing**

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-HT<sub>1</sub>) receptoragonister, ATC-kod: N02C C04

Verkningsmekanism: selektiva serotonin (5-HT<sub>1B/1D</sub>) receptoragonister

Rizatriptan binder selektivt, med hög affinitet, till 5-HT<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på 5-HT<sub>2</sub> eller 5-HT<sub>3</sub> receptorer, adrenerga alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> eller beta-receptorer, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminerga, histaminerga H<sub>1</sub>, muskarina eller benzodiazepin-receptorer.

Den terapeutiska effekten av rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk skulle kunna hänföras till dess agonistiska effekt på 5-HT<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-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<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-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 placebogrupper. 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 placebogrupper. 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)

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

#### Pediatrik population

##### Ungdomar (12-17 år)

Effekten av Maxalt frystorkade tabletter utvärderades hos pediatrika 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-in-perioden 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 Maxalt frystorkade tabletter utvärderades hos pediatrika 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 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 medicinerings 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 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 som Maxalt Rapitab är cirka 30-60 minuter långsammare jämfört med Maxalt.

*Föda:* Effekten av föda på absorptionen av rizatriptan från de frystorkade tablettorna har inte studerats. För rizatriptan tabletter fördröjs  $T_{max}$  cirka en timme när tablettorna ges efter intag av föda. Ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan kan ske när de frystorkade tablettorna 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<sub>1B/1D</sub>-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 eliminerar 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 <sup>14</sup>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

<sup>14</sup>C-märkt rizatriptan utsöndras cirka 80 % av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 % av dosen via feces. 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.

#### Farmakokinetik i olika patientgrupper

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 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 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 m<sup>2</sup>) skilde sig inte AUC för rizatriptan signifikant från den hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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**

Prekliniska studier av toxicitet vid upprepade doser, genotoxicitet-, karcinogenicitet-, reproduktions- och foetotoxicitetsstudier, farmakologiska säkerhetsstudier, farmakokinetiska studier och metabolismstudier avslöjande ingen potentiell fara för människor.

## **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 och 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**

*5 mg frystorkade tabletter:* 13590

*10 mg frystorkade tabletter:* 13591

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10 augusti 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 12 maj 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.5.2024