

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maxalt 5 mg tabletti

Maxalt 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg:n tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 30,25 mg ja yksi 10 mg:n tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 60,50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg:n tabletti: Hennon vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, jossa toisella puolella merkintä MSD ja toisella puolella 266.

10 mg:n tabletti: Hennon vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, jossa toisella puolella merkintä MAXALT ja toisella puolella MSD 267.

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-valmistetta ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi.

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kera.

Ruoan vaikutus imeytymiseen: Ritsatriptaanin imeytyminen viivästyy noin tunnin otettaessa valmiste ruokailun yhteydessä. Siten vaikutuksen alku voi viivästyä, jos ritsatriptaanivalmiste otetaan ruoan kanssa. (Ks. kohta 5.2.)

Maxalt-valmistetta on saatavana myös kylmäkuivattuina tabletteina.

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 tehotua myöhemmissä kohtauksissa, vaikkei se olisi tehonnut yhdessä kohtauksessa.

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

- propranololia käyttävät potilaat. Ritsatriptaania 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)

Maxaltin 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

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

Maxalt-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.

Ritsatriptaatin samanaikainen käyttö ergotamiinin, ergotamiinin johdannaisten (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Maxalt-valmisteella ei pidä hoitaa "epätyypillistä" 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_{1B/1D}-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-HT₁-agonistien käytön yhteydessä esiintynyt vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole ollut sydänsairautta. Potilaille, joilla on tutkimuksin todettu sepelvaltimotauti, ei pidä antaa Maxalt-valmistetta (ks. kohta 4.3).

5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on esiintynyt sepelvaltimospasmeja. Sydänlihaskemialia ja sydäninfarkteja on ilmoitettu esiintyneen harvoin 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien kuten Maxaltin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Muita 5-HT_{1B/1D}-agonisteja (esim. sumatriptaania) ei pidä käyttää samanaikaisesti Maxalt-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 ritsatriptaatin 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 ritsatriptaatin 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_{1B/1D}-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.

Yksi Maxalt 5 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 30,25 mg ja yksi Maxalt 10 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 60,50 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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_{1B/1D}-reseptoriagonistit: Additiivisen vaikutuksen vuoksi ritsatriptaatin käyttö yhdessä ergotamiinin, ergotamiinin johdannaisten (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien (esim. sumatriptaani, tsolmitriptaani, naratriptaani) kanssa lisää sepelvaltimon supistumisvaaraa ja hypertension vaaraa. 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-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 metaboliin 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_{max}-arvoissa. Propranololihoitoa saavilla potilailla tulee käyttää 5 mg:n Maxalt-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 Fertilitetti, 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 liittyisi epämuodostumia aiheuttavaa toksisuutta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ritsatriptaanin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on saatavilla vain vähän tietoa. Ritsatriptaanin 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 ritsatriptaanin 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-hoito saattaa aiheuttaa uneliaisuutta joillekin potilaille. Joillakin Maxalt-valmistetta saaneilla potilailla on todettu myös huimausta. Potilaiden tulee tämän vuoksi arvioida kykynsä suorittaa monimutkaisia tehtäviä migreenikohtausten aikana sekä otettuaan Maxalt-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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Yli 300 aikuispotilaalle tehdyssä tutkimuksessa potilaat sietivät yleensä hyvin 40 mg ritsatriptaania (joka annettiin joko yhtenä 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-yliannostusta, tulee harkita maha-suolikanavan dekontaminointia (esim. mahahuuhtelua ja sen jälkeen aktiivihillen antoa). Potilaan kliinistä tilaa ja EKG-käyrää tulee seurata vähintään 12 tuntia, vaikka kliinisiä oireita ei olisi havaittavissa.

Hemo- ja peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin ritsatriptaaniipitoisuuteen ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: migreenilääkkeet, selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02C C04

Vaikutusmekanismi: Selektiiviset serotoniinin (5HT_{1B/1D}) agonistit

Ritsatriptaani sitoutuu selektiivisesti ja suurella affiniteetilla ihmisen 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreihin. Sillä on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta tai farmakologista aktiivisuutta 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoreihin, adrenergisiin alfa₁-, alfa₂- ja beetareseptoreihin, dopaminergisiin D₁- ja D₂-reseptoreihin, histaminergisiin H₁-reseptoreihin, muskariinireseptoreihin tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Ritsatriptaatin terapeuttinen vaikutus migreenipäänsäryn hoidossa johtunee sen 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoriagonistivaikutuksista kallonsisäisiin aivojen pinnalla kulkeviin verisuoniin, joiden ajatellaan laajenevan kohtauksen aikana, ja niitä hermottavaan trigeminushermoon. Näiden 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-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-tablettien teho migreenikohtausten välittömässä hoidossa on osoitettu neljässä plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa yli 2000 potilasta sai 5 tai 10 mg Maxalt-valmistetta pisimmillään yhden vuoden ajan. Päänsärky helpottui jopa jo 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ja kahden tunnin kuluttua vaikutus (ts. kohtalaisen tai vaikean päänsäryn muuttuminen lieväksi tai päänsäryn lakkaaminen) oli todettavissa 67-77 prosentilla 10 mg:n tabletin ottaneista potilaista, 60-63 prosentilla 5 mg:n tabletin ottaneista potilaista ja 23-40 prosentilla plasebotabletin ottaneista potilaista. Vaikka potilaille, joilla ei todettu vaikutusta ensimmäisellä Maxalt-annoksella, ei annettu uutta annosta samaan kohtaukseen, useimmilla näistä potilaista myöhempään kohtaukseen annetulla hoidolla oli vaikutus. Maxalt vähensi migreenikohtausten yhteydessä esiintyvää toimintakyvyttömyyttä, pahoinvointia ja herkkyyttä valolle ja äänille.

Maxalt on tehokas kuukautisiin liittyvän eli kolmen päivän aikana ennen tai jälkeen kuukautisten alkua ilmenevän migreenin hoidossa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Maxalt-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien migreenin hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

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 lääkehoidon 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).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu ritsatriptaani imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suun kautta annetun tabletin biologinen hyötyosuus on noin 40–45 %, ja keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 1-1,5 tunnissa (T_{\max}). Tutkimuksissa tabletin ottaminen suun kautta rasvaisen aamiaisen yhteydessä ei vaikuttanut ritsatriptaaniin imeytymisen määrään, mutta imeytyminen viivästyi noin tunnin.

Ruoan vaikutus imeytymiseen: Ruoan vaikutusta suussa liukenevan kylmäkuivatun tabletin sisältämän ritsatriptaaniin imeytymiseen ei ole tutkittu. Jos ritsatriptaanitabletit otetaan ruoan kanssa, viivästyä huippupitoisuuden (T_{\max}) saavuttaminen noin tunnilla. Jos kylmäkuivatut tabletit otetaan aterian jälkeen, voi ritsatriptaaniin imeytyminen viivästyä tätä enemmän. (Ks. kohta 4.2.)

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ritsatriptaani metaboloituu ensisijaisesti monoamiinioksidaasi-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_{1B/1D}-reseptoreihin kuin muuttumattomalla ritsatriptaanilla, mutta sen osuus ritsatriptaaniin farmakodynaamisesta aktiivisuudesta ei ole merkittävä. N monodesmetyyliritsatriptaaniin pitoisuus plasmassa on noin 14 % muuttumattoman ritsatriptaaniin 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 ¹⁴C-leimattua ritsatriptaania annetaan suun kautta, ritsatriptaaniin 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. Ritsatriptaaniin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 2–3 tuntia sekä miehillä että naisilla. Ritsatriptaaniin 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 ¹⁴C-leimatun ritsatriptaaniannoksen radioaktiivisuudesta noin 80 % erittyy virtsaan ja noin 10 % ulosteisiin. Tämä osoittaa metaboliittien erittyvän pääasiassa munuaisten kautta.

Ritsatriptaaniin 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 plasmaan.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmillä

Potilaat, joilla on migreenikohtaus: Migreenikohtaus ei vaikuta ritsatriptaatin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli: Tutkimuksissa ritsatriptaatin (10 mg suun kautta) AUC-arvo oli miehillä noin 25 % pienempi kuin naisilla, C_{\max} oli 11 % pienempi, ja T_{\max} 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.

Pediatriiset potilaat: Ritsatriptaatin 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 lievistä 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_{\max} -arvon lisäys (25 %). Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden Child-Pugh-pistemäärä on yli 7 (vaikea maksan vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta: Ritsatriptaatin AUC-arvo ei ollut merkitsevästi erilainen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–60 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ja terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysipotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min/1,73 m²) ritsatriptaatin AUC-arvo oli noin 44 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ritsatriptaatin 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

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460a)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Punainen rautaoksidi (E 172)
Magnesiumstearaatti (E572).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinilämpipainopakkaus, jossa on: 2, 3, 6, 12 tai 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

Maxalt 5 mg: 13603
Maxalt 10 mg: 13604

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 5 mg tablett
Maxalt 10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 5 mg tablett innehåller 30,25 mg laktosmonohydrat och en 10 mg tablett innehåller 60,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

5 mg tabletter är ljusrosa, kapselformade, märkta med MSD på ena sidan och 266 på den andra sidan.

10 mg tabletter är ljusrosa, kapselformade, märkta med MAXALT på ena sidan och MSD 267 på den andra sidan.

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 ska inte användas profylaktiskt.

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

Föda: Absorptionen av rizatriptan fördröjs cirka 1 timme när det ges samtidigt med föda. Därför kan effekten bli fördröjd när rizatriptan ges med föda. (Se avsnitt 5.2).

Maxalt finns också tillgängligt som frystorkade tabletter.

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, 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 ska inte ges till patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Maxalt 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_{1B/1D}-receptoragonister (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Maxalt 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_{1B/1D}-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-HT₁ agonister. Maxalt ska inte ges till patienter med känd koronarkärlssjukdom (se avsnitt 4.3).

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

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

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

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

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

Angioödem (t ex ansiktsödem, svullen tunga och svalgödem) kan förekomma hos patienter som behandlas med triptaner, bl a rizatriptan. Om angioödem uppträder i tungan eller svalget ska patienten

stå under medicinsk övervakning tills symptomen har försvunnit. Behandlingen bör genast avbrytas och ersättas med en substans från en annan läkemedelsgrupp.

En Maxalt 5 mg tablett innehåller 30,25 mg laktosmonohydrat och en 10 mg tablett innehåller 60,5 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Överbehandling av huvudvärk

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Monoaminoxidashämmare: Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminoxidas, subtyp A (MAO-A). Plasmakoncentrationerna av rizatriptan och dess aktiva N-monodes-metylmetylmetabolit 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 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_{max} på 70-80%. Hos patienter som behandlas med propranolol bör Maxalt 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 bröstmjolk med en relativ dos för spädbarn på i medeltal mindre än <1% (mindre än 6% i värsta tänkbara scenario baserat på C_{max} i bröstmjolk).Försiktighet ska 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 kan orsaka somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som behandlats med Maxalt. Patienterna bör därför ta ställning till sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såväl under migränattackerna som efter intag av Maxalt.

4.8 Biverkningar

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

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

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighetsreaktion, anafylaxi/anafylaktoid reaktion.

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet

Mindre vanliga: desorientering, nervositet.

Centrala och perifera nervsystemet

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

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

Ingen känd frekvens: kramp, serotonergt syndrom.

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Hjärtat

Vanliga: palpitation.

Mindre vanliga: arytmier, 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).

Blodkärl

Mindre vanliga: hypertoni, värmevallningar.

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 åtstrammingskänsla, muskelsvaghet, ansiktssmärta, myalgi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni/trötthet, buk- eller bröstsmärtor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

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

I en klinisk farmakologisk studie där 12 vuxna individer fick rizatriptan, totalt en kumulativ dos om 80 mg (given inom fyra timmar), upplevde två av dem synkope och/eller bradykardi. Den ena, en 29-årig kvinna, fick kräkningar, bradykardi och yrsel, som började tre timmar efter det att hon fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på två timmar). AV-block III, som svarade på atropin, observerades en timme efter insättande av de andra symtomen. Den andra personen, en 25-årig man, fick övergående yrsel, synkope, inkontinens samt en 5-sekunder lång systolisk paus (enligt EKG) omedelbart efter en smärtsam venpunktion. Venpunktionen inträffade två timmar efter det att mannen fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på fyra timmar).

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

Vuxna

Effekten av Maxalt tabletter för akut behandling av migränattacker studerades i fyra placebokontrollerade multicenterstudier, som inkluderade över 2000 patienter som intog Maxalt 5 mg eller 10 mg i upp till ett år. Lindring av migrän inträffade redan efter 30 minuter efter dosintag och svarsfrekvensen (reduktion av måttlig till svår huvudvärk till ingen eller lindrig värk) 2 timmar efter behandling var 67-77% med 10 mg tabletten, 60-63% med 5 mg tabletten och 23-40% i

placebogrupperna. Även om patienter som inte svarade på Maxalt initialt, inte fick ytterligare dos under samma attack, är det fortfarande troligt att patienten svarar på behandling under en efterföljande attack. Maxalt reducerade funktionsnedsättningen och lindrade illamående, fotofobi och fonofobi associerade med migränanfall.

MAXALT har effekt vid behandling av menstruellt relaterad migrän, dvs migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Maxalt för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av migrän (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den orala biotillgängligheten är i genomsnitt cirka 40-45% och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) nåddes efter cirka 1-1,5 timme (T_{max}). Administrering av en tabletdos tillsammans med frukost med hög fetthalt påverkade inte absorptionsgraden av rizatriptan, men absorptionen fördröjdes med cirka 1 timme.

Föda: Effekten av föda på absorptionen av rizatriptan från de frystorkade tabletterna har inte studerats. För rizatriptan tabletter fördröjs T_{max} cirka en timme när tabletterna ges efter intag av föda. Ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan kan ske när de frystorkade tabletterna ges efter måltid. (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 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-märkt rizatriptan utsöndras cirka 80 % av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 % av dosen via faeces. Detta visar att metaboliterna huvudsakligen utsöndras via njurarna.

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

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

Farmakokinetik i olika patientgrupper

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 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

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

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460a)
Stärkelse, pregelatiniserad
Röd järnoxid (E172)
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumblistor, tryckförpackning med 2, 3, 6, 12 eller 18 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

Maxalt 5 mg: 13603

Maxalt 10 mg: 13604

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