REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAXALT 5 mg comprimate
MAXALT 10 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

MAXALT 5 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine benzoat de rizatriptan 7,265 mg (corespunzător cu rizatriptan 5 mg).

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Lactoză monohidrat 30,25 mg în comprimatul de 5 mg.

MAXALT 10 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine benzoat de rizatriptan 14,53 mg (corespunzător cu rizatriptan 10 mg).

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Lactoză monohidrat 60,5 mg în comprimatul de 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

MAXALT 5 mg comprimate
Comprimatele de 5 mg au formă de capsulă, sunt de culoare roz deschis, inscripţionate pe o parte cu MSD şi pe cealaltă parte cu 266.
MAXALT 10 mg comprimate
Comprimatele de 10 mg au formă de capsulă, sunt de culoare roz deschis, inscripţionate pe o parte cu MAXALT şi pe cealaltă parte cu MSD 267.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul acut al cefaleei din crizele de migrenă, cu sau fără aură la adulţi.

4.2 Doze şi mod de administrare

Mod de administrare

MAXALT nu trebuie utilizat în scop profilactic.

Comprimatele orale trebuie înghiţite întregi cu lichid.

Efectul alimentelor: Absorbţia rizartriptanului este întârziată cu aproximativ 1 oră când este administrat cu alimente. Prin urmare, debutul efectului poate fi întârziat când rizatriptanul este administrat postprandial (vezi de asemenea Proprietăţi farmacocinetice, Absorbţia).

MAXALT este, de asemenea, disponibil şi sub formă de liofilizat oral.

Doze

Adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste

Doza recomandată este 10 mg.

Readministrare: Dozele trebuie administrate la un interval de minim 2 ore; nu trebuie administrate mai mult de 2 doze într-o perioadă de 24 de ore.

- *în cazul reapariţiei cefaleei în interval de 24 de ore:* Dacă cefaleea reapare după ameliorarea crizei iniţiale, mai poate fi administrată o doză. Trebuie respectată limita privind administrarea indicată mai sus.

- *în cazul lipsei de răspuns terapeutic:* Eficacitatea unei a doua doze pentru tratamentul aceleiaşi crize, în cazul ineficacităţii dozei iniţiale, nu a fost evaluată în studii clinice controlate. Prin urmare, dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după administrarea primei doze, nu trebuie administrată o a doua doză pentru aceeaşi criză.

Studii clinice au arătat că pacienţii care nu răspund la tratamentul unei crize, pot răspunde la tratamentul crizelor ulterioare.

Unii pacienţi trebuie să utilizeze doza mai mică de MAXALT (5 mg), în special următoarele grupe de pacienţi:

- pacienţi trataţi cu propranolol. Administrarea de rizartriptan trebuie realizată la un interval de cel puţin 2 ore după administrarea de propranolol (vezi pct. 4.5).
- pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.
- pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Dozele trebuie administrate la un interval de minim 2 ore; nu trebuie administrate mai mult de 2 doze într-o perioadă de 24 de ore.

Copii şi adolescenţi

Copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani)
Siguranţa şi eficacitatea MAXALT, la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani, nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

Siguranţa şi eficacitatea rizatriptanului la pacienţi cu vârsta de peste 65 ani nu au fost evaluate sistematic.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă de inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau utilizare în interval de 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu IMAO (vezi pct. 4.5).

MAXALT este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau cu insuficienţă renală severă.

MAXALT este contraindicat la pacienţii cu accident vascular cerebral (AVC) sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

Hipertensiune arterială moderat severă sau severă, sau hipertensiune arterială moderată netratată.

Afecţiuni ale arterelor coronariene diagnosticate, incluzând cardiopatie ischemică (angină pectorală, antecedente de infarct miocardic sau ischemie silenţioasă), semne şi simptome de cardiopatie ischemică sau angină Prinzmetal.

Boală vasculară periferică.

Administrarea concomitentă de rizatriptan şi ergotamină, derivaţi de ergot (incluzând metisergidă) sau alţi agonişti ai receptorilor 5-$HT_{1B/1D}$ (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

MAXALT trebuie administrat doar pacienţilor la care s-a stabilit un diagnostic cert de migrenă. MAXALT nu trebuie administrat pacienţilor cu migrenă bazilară sau hemiplegică.

MAXALT nu trebuie utilizat pentru tratamentul cefaleei "atipice", cum este cea care poate fi asociată cu afecţiuni potenţial grave (de exemplu accident vascular cerebral, ruptură de anevrism) în care vasoconstricţia cerebrovasculară poate fi nocivă.

Tratamentul cu rizatriptan poate fi asociat cu simptome tranzitorii incluzând dureri precordiale şi senzaţia de constricţie care pot fi intense şi iradiază la nivelul gâtului (vezi pct. 4.8). În cazul în care se consideră că astfel de simptome indică o cardiopatie ischemică, nu mai trebuie administrate doze ulterioare şi trebuie realizată o evaluare adecvată.

Similar altor agonişti de receptori 5-$HT_{1B/1D}$, rizatriptanul nu trebuie administrat, fără o evaluare anterioară, la pacienţii care prezintă posibil o afecţiune cardiacă nediagnosticată sau la pacienţii care prezintă factori de risc pentru coronaropatii (BCI) [de exemplu pacienţi cu hipertensiune arterială, diabetici, fumători sau utilizatori de terapie substitutivă cu nicotină, bărbaţi cu vârsta de peste 40 ani, femei aflate la postmenopauză, pacienţi care prezintă bloc de ramură, la pacienţi cu antecedente familiale puternice de BCI]. Evaluările cardiace nu pot identifica fiecare pacient care prezintă o afecţiune cardiacă şi, în cazuri foarte rare pot apărea evenimente cardiace grave la pacienţi care nu au prezentat afecţiuni cardiovasculare în antecedente când s-au administrat agonişti de 5-HT_1. MAXALT nu trebuie administrat pacienţilor cu BCI diagnosticată (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu agonişti de receptori 5-$HT_{1B/1D}$ a fost asociat cu vasospasmul coronarian. În cazuri rare, ischemia miocardică sau infarctul miocardic au fost raportate în asociere cu tratamentul cu agonişti ai receptorilor 5-$HT_{1B/1D}$ incluzând MAXALT (vezi pct. 4.8).

Alţi agonişti de 5-$HT_{1B/1D}$ (de exemplu sumatriptan) nu trebuie administraţi concomitent cu MAXALT (vezi pct. 4.5).

Este recomandat să se aştepte cel puţin 6 ore după administrarea de rizatriptan înainte ca medicamente tip ergotamină să fie administrate (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină sau metisergidă). Trebuie să treacă cel puţin 24 de ore după administrarea unui medicament care conţine ergotamină înainte de administrarea de rizatriptan. Deşi nu au fost observate efecte vasospastice aditive într-un studiu de farmacologie clinică în care la 16 subiecţi sănătoşi de sex masculin s-a administrat rizatriptan oral şi ergotamină administrată parenteral, astfel de efecte aditive sunt posibile din punct de vedere teoretic (vezi pct. 4.3).

Sindromul serotoninergic (incluzând alterarea statusului mental, instabilitate vegetativă şi modificări neuromusculare) au fost raportate datorită tratamentului concomitent cu triptani şi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei şi adrenalinei (IRSN). Aceste reacţii pot fi severe. În cazul în care se justifică din punct de vedere clinic tratamentul concomitent cu rizatriptan şi un ISRS sau IRSN, se recomandă observarea corespunzătoare a pacientului, în special în timpul iniţierii tratamentului, creşterilor dozei sau adăugării unui alt medicament serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Reacţii adverse pot apărea mai frecvent în timpul administrării concomitente de triptani (agonişti de 5-$HT_{1B/1D}$) şi medicamente pe bază de plante care conţin sunătoare (Hypericum perforatum).

Angioedemul (de exemplu edem facial, umflare a limbii şi edem faringian) poate apărea la pacienţii trataţi cu triptani printre care şi rizatriptan. Dacă apare angioedemul la nivelul limbii sau a faringelui, pacientul trebuie supravegheat din punct de vedere medical până la dispariţia simptomelor. Tratamentul trebuie întrerupt imediat şi înlocuit cu un medicament dintr-o altă clasă de medicamente.

Cantitatea de lactoză monohidrat din fiecare comprimat este după cum urmează: 30,25 mg în comprimatul de 5 mg şi 60,50 mg în comprimatul de 10 mg. Pacienţii cu intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Trebuie luat în considerare potenţialul de interacţiune când rizatriptan este administrat la pacienţii care utilizează substanţe cu acţiune de substrat pentru CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Cefalee consecutivă abuzului de medicamente

Utilizarea pe termen lung de analgezice pentru cefalee poate determina agravarea acesteia. Dacă această situaţie este prezentă sau este suspectată, trebuie cerut sfatul medicului şi tratamentul trebuie întrerupt. Diagnosticul de cefalee consecutivă abuzului de medicamente trebuie suspectat în cazul pacienţilor care prezintă frecvent sau zilnic cefalee în pofida (sau din cauza) utilizării regulate de medicamente pentru tratamentul cefaleei.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Ergotamină, derivaţi de ergot (incluzând metisergidă), alţi agonişti ai receptorilor 5-$HT_{1B/1D}$: Datorită unui efect aditiv, utilizarea concomitentă de rizatriptan şi ergotamină, derivaţi de ergot (incluzând metisergidă) sau a altor agonişti ai receptorilor 5-$HT_{1B/1D}$ (de exemplu sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) creşte riscul de vasoconstricţie a arterelor coronare şi efecte hipertensive. Această combinaţie este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO): Rizatriptanul este metabolizat în principal pe calea monoaminoxidazei, subtipul A (MAO-A). Concentraţiile plasmatice de rizatriptan şi cele ale metabolitului său activ, N-monodesmetil, au fost crescute prin administrarea concomitentă a unui inhibitor selectiv şi reversibil de MAO-A. Efecte similare sau mai intense sunt de aşteptat în cazul inhibitorilor neselectivi, reversibili (de exemplu linezolid) şi ireversibili de MAO. Datorită riscului de vasoconstricţie a arterelor coronare şi a episoadelor de hipertensiune arterială, este contraindicată administrarea MAXALT la pacienţii care utilizează IMAO (vezi pct 4.3).

Beta-blocante: Concentraţiile plasmatice de rizatriptan pot fi crescute prin administrarea concomitentă de propranolol. Această creştere este foarte probabil datorată interacţiunii metabolice de prim pasaj hepatic dintre cele două medicamente, deoarece MAO-A are rol atât în metabolizarea rizatriptanului cât şi în cea a propranololului. Această interacţiune determină o creştere medie a ASC şi C_{max} cu 70-80%. La pacienţii cărora li se administrează propanolol trebuie utilizată doza de 5 mg MAXALT (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu privind interacţiunea medicamentelor, nadololul şi metoprololul nu au modificat concentraţia plasmatică a rizatriptanului.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei/Inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei şi sindrom serotoninergic: În timpul utilizării asociate a triptanilor cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN) au fost raportate cazuri de pacienţi care prezentau simptome de sindrom serotoninergic (incluzând alterarea statusului mintal, instabilitate vegetativă şi modificări neuromusculare) (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* indică faptul că rizatriptanul inhibă citocromul P450 2D6 (CYP 2D6). Nu sunt disponibile date privind interacţiunile clinice. Trebuie luat în considerare potenţialul de interacţiune când rizatriptan este administrat la pacienţii care utilizează substanţe cu acţiune de substrat pentru CYP 2D6.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Fertilitatea

Efectele asupra fertilităţii la om nu au fost studiate. Studiile efectuate la animale au arătat doar efecte minime asupra fertilităţii la concentraţii plasmatice cu mult mai mari față de concentraţiile terapeutice la om (mai mult de 500 de ori).

Sarcina

Un volum moderat de date privind femeile gravide (între 300-1000 de rezultate obținute din evaluarea sarcinii) nu evidențiază toxicitate malformativă în urma expunerii în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale nu au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Există date limitate privind utilizarea rizatriptanului în al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Dacă este necesar clinic, utilizarea rizatriptanului poate fi luată în considerare în timpul sarcinii.

Alăptarea

Rizatriptanul se excretă în concentrații scăzute în laptele matern într-o doză medie relativă la sugar mai mică de < 1% (mai puțin de 6% în cel mai grav scenariu de caz bazat pe C_{max} în laptele matern). Se recomandă prudenţă atunci când se administrează rizatriptan femeilor care alăptează. Expunerea copiilor poate fi redusă la minim prin evitarea alăptării timp de 12 ore după tratament.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

La anumiţi pacienţi, migrena sau tratamentul cu MAXALT pot determina somnolenţă. De asemenea, la unii pacienţi trataţi cu MAXALT au fost raportate ameţeli. Prin urmare, pacienţii trebuie sfătuiţi să-şi evalueze capacitatea de a efectua acţiuni complexe atât în timpul crizelor migrenoase cât şi după administrarea de MAXALT.

4.8 Reacţii adverse

MAXALT (formele farmaceutice comprimat şi liofilizat oral) a fost evaluat în studii clinice controlate cu durată de până la un an, la 8630 pacienţi adulţi. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost ameţeala, somnolenţa şi astenia/fatigabilitatea. Următoarele reacţii adverse au fost evaluate în timpul studiilor clinice şi/sau raportate în experienţa după punerea pe piaţă:

[Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100, <1/10), Mai puţin frecvente (≥1/1000, <1/100); Rare(≥1/10000, <1/1000); Foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Tulburări ale sistemului imunitar:
Rare: reacţie de hipersensibilitate, reacţie anafilactică/anafilactoidă.

Tulburări psihice:
Frecvente: insomnie.
Mai puţin frecvente: dezorientare, nervozitate.

Tulburări ale sistemului nervos:
Frecvente: ameţeală, somnolenţă, parestezie, cefalee, hipoestezie, scăderea acuităţii mentale.
Mai puţin frecvente: ataxie, vertij, disgeuzie/senzaţie gustativă neplăcută, tremor, sincopă.
Cu frecvenţă necunoscută: convulsii, sindrom serotoninergic.

Tulburări oculare:
Mai puţin frecvente: vedere înceţoşată.

Tulburări cardiace:
Frecvente: palpitaţii.
Mai puţin frecvente: aritmie, anomalii pe ECG, tahicardie.
Rare: accident vascular cerebral (majoritatea acestor reacţii adverse au fost raportate la pacienţii care au prezentat factori de risc predictivi pentru coronaropatii), bradicardie.
Cu frecvenţă necunoscută: ischemie miocardică sau infarct miocardic (majoritatea acestor reacţii adverse au fost raportate la pacienţii care au prezentat factori de risc predictivi pentru coronaropatii).

Tulburări vasculare:
Mai puţin frecvente: hipertensiune arterială, bufeuri/senzaţie de căldură.
Cu frecvenţă necunoscută: ischemie vasculară periferică.

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:
Frecvente: disconfort faringian.
Mai puţin frecvente: dispnee.
Rare: respirație șuierătoare.

Tulburări gastrointestinale:
Frecvente: greaţă, xerostomie, vărsături, diaree, dispepsie.
Mai puţin frecvente: sete.
Cu frecvenţă necunoscută: colită ischemică.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
Frecvente: hiperemie.
Mai puţin frecvente: prurit, urticarie, angioedem (de exemplu edem facial, limbă umflată, edem faringian) (pentru angioedem vezi de asemenea pct. 4.4), erupţie cutanată tranzitorie, transpiraţii.
Cu frecvenţă necunoscută: necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:
Frecvente: senzaţie de greutate locală, durere la nivelul cervical, rigiditate.
Mai puţin frecvente: senzaţie de tensiune locală, slăbiciune musculară, durere facială, mialgie.

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:
Frecvente: astenie/fatigabilitate, durere la nivelul abdomenului sau la nivelul pieptului.

Raportatea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doza de 40 mg rizatriptan (administrată fie în doză unică, fie în două prize la un interval de 2 ore) a fost, în general, bine tolerată la peste 300 de pacienţi adulţi; ameţeala şi somnolenţa au fost cele mai frecvente reacţii adverse legate de administrarea medicamentului.

Într-un studiu de farmacologie clinică în care la 12 pacienți adulţi li s-a administrat rizatriptan la doze totale cumulative de 80 mg (administrate în decurs de patru ore), doi pacienți au prezentat sincopă şi/sau bradicardie. Un pacient, o femeie în vârstă de 29 ani, a prezentat vărsături, bradicardie şi ameţeală, care au debutat la trei ore după administrarea unei doze totale de 80 mg de rizatriptan (administrată în decurs de două ore). Un bloc atrio-ventricular de gradul III, care a răspuns la atropină, a fost observat la o oră după debutul celorlalte simptome. Al doilea pacient, un bărbat în vârstă de 25 ani, a prezentat tranzitoriu ameţeală, sincopă, incontinenţă şi asistolie de 5 secunde (pe monitor EKG) imediat după o puncţie venoasă dureroasă. Puncţia venoasă a fost efectuată la două ore după ce pacientului i se administrase o doză totală de 80 mg rizatriptan (administrată în decurs de patru ore).

În plus, pe baza proprietăţilor farmacologice ale rizatriptanului, după supradozaj pot să apară hipertensiune arterială sau alte simptome cardiovasculare mai grave. La pacienţii la care se suspectează o supradozare cu MAXALT, trebuie luată în considerare eliminarea din tractul gastrointestinal a medicamentului neabsorbit (de exemplu lavaj gastric urmat de administrarea de cărbune activat). Monitorizarea clinică şi EKG trebuie continuată pe o perioadă de cel puţin 12 ore, chiar şi în absenţa simptomatologiei clinice.

Nu sunt cunoscute efectele hemodializei sau dializei peritoneale asupra concentraţiilor plasmatice de rizatriptan.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antimigrenoase, agoniști selectivi ai serotoninei (5-HT_1), codul ATC: N02CC04

Mecanism de acţiune: agoniști selectivi ai serotoninei (5-$HT_{1B/1D}$)

Rizatriptanul se leagă selectiv cu o afinitate mare pentru receptorii umani 5-HT_{1B} şi 5-HT_{1D} şi au un efect mic sau nu au efect sau activitate farmacologică la nivelul receptorilor 5-HT_2, 5-HT_3; adrenergici α_1, α_2 sau β; dopaminergici D_1, D_2; histaminic H_1, muscarinic; sau receptorilor benzodiazepinici.

Activitatea terapeutică a rizatriptanului în tratarea cefaleei din migrenă poate fi atribuită efectelor sale de agonist la nivelul receptorilor 5-HT_{1B} şi 5-HT_{1D} la nivelul vaselor de sânge intracraniene extracerebrale care se pare că se dilată în timpul unei crize şi la nivelul nervului senzitiv trigemen care inervează aceste vase. Activarea acestor receptori 5-HT_{1B} şi 5-HT_{1D} poate determina constricţia vaselor de sânge intracraniene care provocau durerea şi inhibiţia eliberării de neuropeptide care determină scăderea inflamaţiei la nivelul ţesuturilor senzitive şi reducerea transmiterii semnalului dureros de la nivelul central al nervului trigemen.

Efecte farmacodinamice

Adulţi

Eficacitatea MAXALT comprimate în tratamentul acut al crizelor de migrenă a fost stabilită în patru studii clinice multicentrice, placebo controlate în care au fost incluşi peste 2000 de pacienţi cărora li s-a administrat MAXALT 5 mg sau 10 mg timp de până la un an. Ameliorarea cefaleei a apărut la 30 minute după doză şi rata de răspuns (adică scăderea durerii din cefaleea moderată sau severă până la durere uşoară sau fără durere) la 2 ore după tratament a fost de 67-77% cu administrarea comprimatului de 10 mg, 60-63% cu administrarea comprimatului de 5 mg şi 23-40% cu placebo. Deşi pacienţilor care nu au răspuns la tratamentul iniţial cu MAXALT nu li s-a mai administrat o doză pentru aceeaşi criză, este foarte probabil să răspundă la tratament la o criză ulterioară. MAXALT a redus incapacitatea funcţională şi a ameliorat greaţa, fotofobia şi fonofobia asociate crizelor de migrenă.

MAXALT prezintă eficacitate în tratamentul migrenelor declanşate de menstruaţie, cum sunt migrenele care apar în intervalul de 3 zile înainte şi după debutul menstrei.

Copii şi adolescenţi

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MAXALT la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul migrenei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani)

Eficacitatea MAXALT liofilizat oral, la pacienţii copii şi adolescenţi (în vârstă de 12 până la 17 ani) a fost evaluată într-un studiu (n=570) cu grup paralel, placebo controlat, dublu orb, randomizat, multicentric. A fost necesar ca populaţia de pacienţi să nu răspundă la tratamentul cu AINS şi acetaminofen. Pentru iniţierea tratamentului, pacienţilor cu durere de cap primară calificată drept migrenă, li s-a administrat placebo sau rizatriptan în decurs de 30 minute de la debutul migrenei. La 15 minute după administrarea placebo iniţială, pacienților care nu au răspuns la placebo li s-a administrat apoi placebo sau rizatriptan, pentru o singură criză migrenoasă. Utilizând o strategie de dozare bazată pe greutate corporală, pacienţilor

cu greutatea de 20 kg până la 40 kg li s-a administrat rizatriptan 5 mg şi pacienţilor cu greutatea ≥40 kg li s-a administrat rizatriptan 10 mg.

În acest studiu populaţional lărgit, pentru criteriul principal final de evaluare a eficacităţii definit ca lipsa durerii (reducerea de la durere moderată sau severă la lipsa durerii), a fost observată o diferenţă de 9% între tratamentul activ şi placebo la 2 ore după tratament (31% sub tratament cu rizatriptan faţă de 22% pentru placebo (p=0,025)). Nu au fost găsite diferenţe semnificative pentru criteriul secundar final de evaluare definit ca reducere a durerii (reducere de la durere moderată sau severă la durere uşoară sau lipsa durerii).

Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani)

Eficacitatea MAXALT liofilizat oral a fost, de asemenea, evaluată la pacienţi copii, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, în acelaşi studiu clinic placebo controlat (n=200). Procentul de pacienţi la care a dispărut durerea, la 2 ore după tratament, nu a fost diferit semnificativ statistic la pacienţii cărora li s-a administrat MAXALT 5 mg şi 10 mg liofilizat oral faţă de cei cărora li s-a administrat placebo (39,8% faţă de 30,4%, p=0,269).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Rizatriptan este absorbit rapid şi complet după administrare orală. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală a comprimatelor este de aproximativ 40-45% şi concentraţiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse după aproximativ 1-1,5 ore (T_{max}). Administrarea orală a unui comprimat împreună cu un mic dejun bogat în lipide nu a influenţat gradul de absorbţie al rizatriptanului, dar absorbţia a fost întârziată cu aproximativ o oră.

Efectul alimentelor: Efectul alimentelor asupra absorbţiei rizatriptanului sub formă de liofilizat oral nu a fost studiat. Pentru rizatriptan comprimate, T_{max} este întârziat cu aproximativ o oră atunci când comprimatele sunt administrate postprandial. O întârziere suplimentară în absorbţia rizatriptanului poate apărea atunci când forma de liofilizat oral este administrat după mese (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

Rizatriptan se leagă într-o proporţie mică de proteinele plasmatice (14%). Volumul aparent de distribuţie este de aproximativ 140 litri la bărbaţi şi de aproximativ 110 litri la femei.

Metabolizare

Calea principală de metabolizare a rizatriptanului este prin dezaminare oxidativă de către monoaminoxidaza-A (MAO-A) la acid indolacetic, un metabolit inactiv din punct de vedere farmacologic. N-monodesmetil-rizatriptanul, un metabolit cu activitate similară rizatriptanului la nivelul receptorilor $5\text{-}HT_{1B/1D}$, se formează într-o proporţie mai mică şi nu contribuie semnificativ la activitatea farmacodinamică a rizatriptanului. Concentraţiile plasmatice ale N-monodesmetil-rizatriptanului reprezintă aproximativ 14% din cele ale compusului iniţial şi este eliminat cu o viteză similară acestuia. Alţi metaboliţi mai puţin importanţi includ compusul N-oxid, compusul 6-hidroxi şi sulfo-conjugatul metabolitului 6-hidroxi. Niciunul dintre aceşti metaboliţi mai puţin importanţi nu este farmacologic activ. După administrarea orală de rizatriptan marcat cu ^{14}C, rizatriptanul este responsabil de aproximativ 17% din radioactivitatea plasmatică circulantă.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, ASC la bărbaţi creşte proporţional şi la femei aproape proporţional cu doza pentru doze cuprinse în intervalul de 10-60 µg/kg. După administrarea orală, ASC creşte aproape proporţional cu doza pentru doze cuprinse în intervalul 2,5-10 mg. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a rizatriptanului la bărbaţi şi la femei este în medie de 2-3 ore. Clearance-ul plasmatic al rizatriptanului este în medie de 1000-1500 ml/min la bărbaţi şi de 900-1100 ml/min la femei; aproximativ 20-30% din clearance-ul plasmatic este reprezentat de clearance-ul renal. După administrarea unei doze orale de rizatriptan marcat cu ^{14}C, aproximativ 80% din radioactivitate este excretată în urină şi aproximativ 10% în fecale. Aceasta demonstrează că metaboliţii sunt excretaţi în principal pe cale renală.

În concordanţă cu metabolizarea sa la primul pasaj, aproximativ 14% dintr-o doză orală este excretată în urină sub formă de rizatriptan nemodificat, în timp ce 51% este excretată sub forma metabolitului acid indolacetic. Nu mai mult de 1% este excretată în urină sub formă de metabolit activ N-monodesmetil.

În cazul în care rizatriptanul este administrat în concordanţă cu schema de tratament cu doze maxime, nu se produce acumularea medicamentului de la o zi la alta.

Caracteristici în funcţie de pacienţi

Pacienţi cu o criză de migrenă: O criză de migrenă nu influenţează farmacocinetica rizatriptanului.

Sex: ASC a rizatriptanului (10 mg oral) a fost cu aproximativ 25% mai mică la bărbaţi comparativ cu femeile, C_{max} a fost cu 11% mai mică şi T_{max} a fost atins la aproximativ acelaşi interval de timp. Această diferenţă farmacocinetică aparentă nu a avut semnificaţie clinică.

Vârstnici: Concentraţiile plasmatice ale rizatriptanului observate la persoane vârstnice (cu vârsta cuprinsă între 65 şi 77 ani) au fost similare cu cele observate la tineri.

Copii şi adolescenţi: Un studiu de farmacocinetică al rizatriptanului (forma farmaceutică liofilizat oral) a fost efectuat la pacienţi copii şi adolescenţi, cu vârsta de 6 până la 17 ani, cu migrene. Expunerea medie, după administrarea unei doze unice de 5 mg rizatriptan liofilizat oral la pacienţi copii şi adolescenţi cu greutatea între 20-39 kg sau după administrarea a 10 mg rizatriptan liofilizat oral la pacienţi copii şi adolescenţi cu greutatea ≥40 kg, a fost cu 15% mai mică şi respectiv cu 17% mai mare comparativ cu expunerea observată ca urmare a administrării unei doze unice de 10 mg rizatriptan liofilizat oral la adulţi. Importanţa clinică a acestor diferenţe nu este clară.

Insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh 5-6): După administrarea orală la pacienţi cu insuficienţă hepatică determinată de ciroză hepatică alcoolică uşoară, concentraţiile plasmatice ale rizatriptanului au fost similare celor observate la subiecţi tineri, bărbaţi şi femei. O creştere semnificativă a ASC (50%) şi C_{max} (25%) a fost observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 7). Farmacocinetica nu a fost studiată în cazul pacienţilor cu scor Child-Pugh >7 (insuficienţă hepatică severă).

Insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei de 10-60 ml/min şi 1,73 m^2), ASC a rizatriptanului nu a fost semnificativ diferită faţă de subiecţii sănătoşi. La pacienţii hemodializaţi (clearance al creatininei <10ml/min şi 1,73 m^2), ASC a rizatriptanului a fost cu aproximativ 44% mai mare decât la pacienţii cu funcţie renală normală. Concentraţiile plasmatice maxime ale rizatriptanului la pacienţi cu toate gradele de afectare renală au fost similare celor observate la subiecţi sănătoşi.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au indicat niciun risc la oameni pe baza studiilor convenţionale de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potenţial carcinogen, toxicitate asupra reproducerii şi dezvoltării, siguranţă farmacologică şi farmacocinetică şi metabolism.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E 460a)
Amidon pregelanitizat
Oxid roşu de fer (E 172)
Stearat de magneziu (E 572).

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30ºC.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister perforabil din aluminiu, ambalaje cu 2, 3, 6, 12 sau 18 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

7503/2015/01-02-03-04-05
7504/2015/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: – 12 februarie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: – 31 martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024