

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAXALT 5 mg comprimate  
MAXALT 10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### MAXALT 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține benzoat de rizatriptan 7,265 mg (corespunzător cu rizatriptan 5 mg).

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Lactoză monohidrat 30,25 mg în comprimatul de 5 mg.

#### MAXALT 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține benzoat de rizatriptan 14,53 mg (corespunzător cu rizatriptan 10 mg).

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Lactoză monohidrat 60,5 mg în comprimatul de 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, 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, inscripționate pe o parte cu MSD și pe cealaltă parte cu 266.

#### MAXALT 10 mg comprimate

Comprimatele de 10 mg au formă de capsulă, sunt de culoare roz deschis, inscripționate pe o parte cu MAXALT și pe cealaltă parte cu MSD 267.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Mod de administrare

MAXALT nu trebuie utilizat în scop profilactic.

Comprimatele orale trebuie înghițite întregi cu lichid.

*Efectul alimentelor:* Absorbția rizatriptanului 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 Proprietăți farmacocinetice, Absorbția).

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

### Doze

#### Adulți cu vârsta de 18 ani și 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 reapariției cefaleei în interval de 24 de ore:* Dacă cefaleea reapare după ameliorarea crizei inițiale, 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 aceleiași crize, în cazul ineficienței dozei inițiale, 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 aceeași criză.

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

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

- pacienți tratați cu propranolol. Administrarea de rizatriptan trebuie realizată la un interval de cel puțin 2 ore după administrarea de propranolol (vezi pct. 4.5).
- pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
- pacienți cu insuficiență hepatică ușoară 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 și adolescenți

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)*

Siguranța și eficacitatea MAXALT, la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

## Vârșnici

Siguranța și eficacitatea rizatriptanului la pacienți cu vârsta de peste 65 ani nu au fost evaluate sistematic.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală severă.

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

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

Afecțiuni ale arterelor coronariene diagnosticate, incluzând cardiopatie ischemică (angină pectorală, antecedente de infarct miocardic sau ischemie silențioasă), semne și simptome de cardiopatie ischemică sau angină Prinzmetal.

Boală vasculară periferică.

Administrarea concomitentă de rizatriptan și ergotamină, derivați de ergot (incluzând metisergidă) sau alți agoniști ai receptorilor 5-HT<sub>1B/1D</sub> (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

MAXALT nu trebuie utilizat pentru tratamentul cefalei "atipice", cum este cea care poate fi asociată cu afecțiuni potențial grave (de exemplu accident vascular cerebral, ruptură de anevrism) în care vasoconstricția cerebrovasculară poate fi nocivă.

Tratamentul cu rizatriptan poate fi asociat cu simptome tranzitorii incluzând dureri precordiale și senzația de constricție care pot fi intense și 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 și trebuie realizată o evaluare adecvată.

Similar altor agoniști de receptori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, rizatriptanul nu trebuie administrat, fără o evaluare anterioară, la pacienții care prezintă posibil o afecțiune cardiacă nediagnosticată sau la pacienții care prezintă factori de risc pentru coronaropatii (BCI) [de exemplu pacienți cu hipertensiune arterială, diabetici, fumători sau utilizatori de terapie substitutivă cu nicotină, bărbați cu vârsta de peste 40 ani, femei aflate la postmenopauză, pacienți care prezintă bloc de ramură, la pacienți cu antecedente familiale puternice de BCI]. Evaluările cardiace nu pot identifica fiecare pacient care prezintă o afecțiune cardiacă și, în cazuri foarte rare pot apărea evenimente cardiace grave la pacienți care nu au prezentat afecțiuni cardiovasculare în antecedente când s-au administrat agoniști de 5-HT<sub>1</sub>. MAXALT nu trebuie administrat pacienților cu BCI diagnosticată (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu agonişti de receptori 5-HT<sub>1B/1D</sub> 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<sub>1B/1D</sub> incluzând MAXALT (vezi pct. 4.8).

Alţi agonişti de 5-HT<sub>1B/1D</sub> (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<sub>1B/1D</sub>) 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<sub>1B/1D</sub>:* Datorită unui efect aditiv, utilizarea concomitentă de rizatriptan şi ergotamină, derivaţi de ergot (incluzând metisergidă) sau a altor agonişti ai receptorilor 5-HT<sub>1B/1D</sub> (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). Concentrațiile plasmatice de rizatriptan și cele ale metabolitului său activ, N-monodesmetil, au fost crescute prin administrarea concomitentă a unui inhibitor selectiv și reversibil de MAO-A. Efecte similare sau mai intense sunt de așteptat în cazul inhibitorilor neselectivi, reversibili (de exemplu linezolid) și ireversibili de MAO. Datorită riscului de vasoconstricție a arterelor coronare și a episoadelor de hipertensiune arterială, este contraindicată administrarea MAXALT la pacienții care utilizează IMAO (vezi pct 4.3).

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

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentelor, nadololul și metoprololul nu au modificat concentrația plasmatică a rizatriptanului.

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei/Inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei și 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 pacienți care prezentau simptome de sindrom serotoninergic (incluzând alterarea statusului mintal, instabilitate vegetativă și modificări neuromusculare) (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* indică faptul că rizatriptanul inhibă citocromul P450 2D6 (CYP 2D6). Nu sunt disponibile date privind interacțiunile clinice. Trebuie luat în considerare potențialul de interacțiune când rizatriptan este administrat la pacienții care utilizează substanțe cu acțiune de substrat pentru CYP 2D6.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

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

##### Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța utilizării de rizatriptan la gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat efecte dăunătoare la doze care depășesc dozele terapeutice în ceea ce privește dezvoltarea embrionului, a fetoșilor sau a evoluției sarcinii, a nașterii sau a dezvoltării postnatale.

Deoarece studiile efectuate la animale asupra funcției de reproducere și a dezvoltării nu au întotdeauna o valoare predictivă în ceea ce privește răspunsul la om, MAXALT poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

##### Alăptarea

Studii efectuate la șobolan au arătat o excreție foarte mare a rizatriptanului în lapte. Tranzitor, s-au observat scăderi foarte ușoare ale greutateii la puii neînțărcați doar atunci când valoarea expunerii sistemice a mamelor a fost mai mare decât valoarea maximă de expunere la om. Nu există date privind efectele la om.

Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se administrează rizatriptan la femei care alăptează. Expunerea copiilor trebuie redusă la minim prin evitarea alăptării 24 de ore după tratament.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

La anumiți pacienți, migrena sau tratamentul cu MAXALT pot determina somnolență. De asemenea, la unii pacienți tratați cu MAXALT au fost raportate amețeli. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să-și evalueze capacitatea de a efectua acțiuni complexe atât în timpul crizelor migrenoase cât și după administrarea de MAXALT.

#### **4.8 Reacții adverse**

MAXALT (formele farmaceutice comprimat și liofilizat oral) a fost evaluat în studii clinice controlate cu durată de până la un an, la 8630 pacienți adulți. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost amețea, somnolența și astenia/fatigabilitatea. Următoarele reacții adverse au fost evaluate în timpul studiilor clinice și/sau raportate în experiența după punerea pe piață:

*[Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]*

##### ***Tulburări ale sistemului imunitar:***

*Rare:* reacție de hipersensibilitate, reacție anafilactică/anafilactoidă.

##### ***Tulburări psihice:***

*Frecvente:* insomnie.

*Mai puțin frecvente:* dezorientare, nervozitate.

##### ***Tulburări ale sistemului nervos:***

*Frecvente:* amețea, somnolență, parestezie, cefalee, hipoestezie, scăderea acuității mentale.

*Mai puțin frecvente:* ataxie, vertij, disgeuzie/senzație gustativă neplăcută, tremor, sincopă.

*Cu frecvență necunoscută:* convulsii, sindrom serotoninergic.

##### ***Tulburări oculare:***

*Mai puțin frecvente:* vedere încețoșată.

##### ***Tulburări cardiace:***

*Frecvente:* palpitații.

*Mai puțin frecvente:* aritmie, anomalii pe ECG, tahicardie.

*Rare:* accident vascular cerebral (majoritatea acestor reacții adverse au fost raportate la pacienții care au prezentat factori de risc predictivi pentru coronaropatii), bradicardie.

*Cu frecvență necunoscută:* ischemie miocardică sau infarct miocardic (majoritatea acestor reacții adverse au fost raportate la pacienții care au prezentat factori de risc predictivi pentru coronaropatii).

##### ***Tulburări vasculare:***

*Mai puțin frecvente:* hipertensiune arterială, bufeuri/senzație de căldură.

*Cu frecvență necunoscută:* ischemie vasculară periferică.

##### ***Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:***

*Frecvente:* disconfort faringian.

*Mai puțin frecvente:* dispnee.

*Rare:* respirație șuierătoare.

***Tulburări gastrointestinale:***

*Frecvente:* greață, xerostomie, vărsături, diaree, dispepsie.

*Mai puțin frecvente:* sete.

*Cu frecvență necunoscută:* colită ischemică.

***Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:***

*Frecvente:* hiperemie.

*Mai puțin frecvente:* prurit, urticarie, angioedem (de exemplu edem facial, limbă umflată, edem faringian) (pentru angioedem vezi de asemenea pct. 4.4), erupție cutanată tranzitorie, transpirații.

*Cu frecvență necunoscută:* necroliză epidermică toxică.

***Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:***

*Frecvente:* senzație de greutate locală, durere la nivelul cervical, rigiditate.

*Mai puțin frecvente:* senzație de tensiune locală, slăbiciune musculară, durere facială, mialgie.

***Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:***

*Frecvente:* astenie/fatigabilitate, durere la nivelul abdomenului sau la nivelul pieptului.

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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 pacienți adulți; amețeala și somnolența au fost cele mai frecvente reacții adverse legate de administrarea medicamentului.

Într-un studiu de farmacologie clinică în care la 12 pacienți adulți li s-a administrat rizatriptan la doze totale cumulative de 80 mg (administrat în decurs de patru ore), doi pacienți au prezentat sincopă și/sau bradicardie. Un pacient, o femeie în vârstă de 29 ani, a prezentat vărsături, bradicardie și amețeală, 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 amețeală, sincopă, incontinență și asistolie de 5 secunde (pe monitor EKG) imediat după o puncție venoasă dureroasă. Puncția 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 proprietăților farmacologice ale rizatriptanului, după supradozaj pot să apară hipertensiune arterială sau alte simptome cardiovasculare mai grave. La pacienții 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 și EKG trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 12 ore, chiar și în absența simptomatologiei clinice.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antimigrenoase, agoniști selectivi ai serotoninei (5-HT<sub>1</sub>), codul ATC: N02CC04

#### Mecanism de acțiune: agoniști selectivi ai serotoninei (5-HT<sub>1B/1D</sub>)

Rizatriptanul se leagă selectiv cu o afinitate mare pentru receptorii umani 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> și au un efect mic sau nu au efect sau activitate farmacologică la nivelul receptorilor 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>; adrenergici α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> sau β; dopaminergici D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>; histaminic H<sub>1</sub>, 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<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> la nivelul vaselor de sânge intracraniene extracerebrale care se pare că se dilată în timpul unei crize și la nivelul nervului senzitiv trigemen care inervează aceste vase. Activarea acestor receptori 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> poate determina constricția vaselor de sânge intracraniene care provocau durerea și inhibiția eliberării de neuropeptide care determină scăderea inflamației la nivelul țesuturilor senzitive și reducerea transmiterii semnalului dureros de la nivelul central al nervului trigemen.

#### Efecte farmacodinamice

##### Adulți

Eficacitatea MAXALT comprimate în tratamentul acut al crizelor de migrenă a fost stabilită în patru studii clinice multicentrice, placebo controlate în care au fost incluși peste 2000 de pacienți 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 și rata de răspuns (adică scăderea durerii din cefaleea moderată sau severă până la durere ușoară 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 și 23-40% cu placebo. Deși pacienților care nu au răspuns la tratamentul inițial cu MAXALT nu li s-a mai administrat o doză pentru aceeași criză, este foarte probabil să răspundă la tratament la o criză ulterioară. MAXALT a redus incapacitatea funcțională și a ameliorat greața, fotofobia și fonofobia asociate crizelor de migrenă.

MAXALT prezintă eficacitate în tratamentul migrenelor declanșate de menstruație, cum sunt migrenele care apar în intervalul de 3 zile înainte și după debutul menstriei.

##### Copii și adolescenți

Agencia 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).

##### Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

Eficacitatea MAXALT liofilizat oral, la pacienții copii și adolescenți (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 populația de pacienți să nu răspundă la tratamentul cu AINS și acetaminofen. Pentru inițierea tratamentului, pacienților 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 inițială, 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, pacienților cu greutatea de 20 kg până la 40 kg li s-a administrat rizatriptan 5 mg și pacienților cu greutatea  $\geq 40$  kg li s-a administrat rizatriptan 10 mg.

În acest studiu populațional lărgit, pentru criteriul principal final de evaluare a eficacității definit ca lipsa durerii (reducerea de la durere moderată sau severă la lipsa durerii), a fost observată o diferență de 9% între tratamentul activ și placebo la 2 ore după tratament (31% sub tratament cu rizatriptan față de 22% pentru placebo ( $p=0,025$ )). Nu au fost găsite diferențe semnificative pentru criteriul secundar final de evaluare definit ca reducere a durerii (reducere de la durere moderată sau severă la durere ușoară sau lipsa durerii).

### Copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani)

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Rizatriptan este absorbit rapid și complet după administrare orală. Biodisponibilitatea medie după administrarea orală a comprimatelor este de aproximativ 40-45% și concentrațiile 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 influențat gradul de absorbție al rizatriptanului, dar absorbția a fost întârziată cu aproximativ o oră.

*Efectul alimentelor:* Efectul alimentelor asupra absorbției 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 absorbția rizatriptanului poate apărea atunci când forma de liofilizat oral este administrat după mese (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Rizatriptan se leagă într-o proporție mică de proteinele plasmatice (14%). Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 140 litri la bărbați și 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-HT<sub>1B/1D</sub>, se formează într-o proporție mai mică și nu contribuie semnificativ la activitatea farmacodinamică a rizatriptanului. Concentrațiile plasmatice ale N-monodesmetil-rizatriptanului reprezintă aproximativ 14% din cele ale compusului inițial și este eliminat cu o viteză similară acestuia. Alți metaboliți mai puțin importanți includ compusul N-oxid, compusul 6-hidroxi și sulfo-conjugatul metabolitului 6-hidroxi. Niciunul dintre acești metaboliți mai puțin importanți nu este farmacologic activ.

După administrarea orală de rizatriptan marcat cu  $^{14}\text{C}$ , rizatriptanul este responsabil de aproximativ 17% din radioactivitatea plasmatică circulantă.

### Eliminare

După administrarea intravenoasă, ASC la bărbați crește proporțional și la femei aproape proporțional cu doza pentru doze cuprinse în intervalul de 10-60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . După administrarea orală, ASC crește aproape proporțional cu doza pentru doze cuprinse în intervalul 2,5-10 mg. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a rizatriptanului la bărbați și la femei este în medie de 2-3 ore. Clearance-ul plasmatic al rizatriptanului este în medie de 1000-1500 ml/min la bărbați și 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  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 80% din radioactivitate este excretată în urină și aproximativ 10% în fecale. Aceasta demonstrează că metabolizii sunt excretați în principal pe cale renală.

În concordanță 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 concordanță cu schema de tratament cu doze maxime, nu se produce acumularea medicamentului de la o zi la alta.

### Caracteristici în funcție de pacienți

*Pacienți cu o criză de migrenă:* O criză de migrenă nu influențează farmacocinetica rizatriptanului.

*Sex:* ASC a rizatriptanului (10 mg oral) a fost cu aproximativ 25% mai mică la bărbați comparativ cu femeile,  $C_{\text{max}}$  a fost cu 11% mai mică și  $T_{\text{max}}$  a fost atins la aproximativ același interval de timp. Această diferență farmacocinetică aparentă nu a avut semnificație clinică.

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

*Copii și adolescenți:* Un studiu de farmacocinetică al rizatriptanului (forma farmaceutică liofilizat oral) a fost efectuat la pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 6 până la 17 ani, cu migrene. Expunerea medie, după administrarea unei doze unice de 5 mg rizatriptan liofilizat oral la pacienți copii și adolescenți cu greutatea între 20-39 kg sau după administrarea a 10 mg rizatriptan liofilizat oral la pacienți copii și adolescenți cu greutatea  $\geq 40$  kg, a fost cu 15% mai mică și respectiv cu 17% mai mare comparativ cu expunerea observată ca urmare a administrării unei doze unice de 10 mg rizatriptan liofilizat oral la adulți. Importanța clinică a acestor diferențe nu este clară.

*Insuficiență hepatică (scor Child-Pugh 5-6):* După administrarea orală la pacienți cu insuficiență hepatică determinată de ciroză hepatică alcoolică ușoară, concentrațiile plasmatice ale rizatriptanului au fost similare celor observate la subiecți tineri, bărbați și femei. O creștere semnificativă a ASC (50%) și  $C_{\text{max}}$  (25%) a fost observată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7). Farmacocinetica nu a fost studiată în cazul pacienților cu scor Child-Pugh  $>7$  (insuficiență hepatică severă).

*Insuficiență renală:* La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei de 10-60 ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ), ASC a rizatriptanului nu a fost semnificativ diferită față de subiecții sănătoși. La pacienții hemodializați (clearance al creatininei  $<10$  ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ), ASC a rizatriptanului a fost cu aproximativ 44% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale rizatriptanului la pacienți cu toate gradele de afectare renală au fost similare celor observate la subiecți sănătoși.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au indicat niciun risc la oameni pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen, toxicitate asupra reproducerii și dezvoltării, siguranță farmacologică și farmacocinetică și metabolism.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: – 12 februarie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: – 31 martie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2021