

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAXALT 5 mg liofilizat oral
MAXALT 10 mg liofilizat oral

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MAXALT 5 mg liofilizat oral

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Aspartam (E 951) 1,88 mg în liofilizatul oral de 5 mg.

MAXALT 10 mg liofilizat oral

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Aspartam (E 951) 3,75 mg în liofilizatul oral de 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Liofilizat oral

MAXALT 5 mg liofilizat oral

Liofilizatele orale de 5 mg sunt rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu un triunghi modificat pe o față, cu aromă de mentă.

MAXALT 10 mg liofilizat oral

Liofilizatele orale de 10 mg sunt rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu un pătrat modificat pe o față, cu aromă de mentă.

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 liofilizate orale nu trebuie utilizate în scop profilactic.

MAXALT liofilizate orale nu trebuie administrate cu lichid.

Liofilizatul oral este ambalat într-un blister introdus într-un plic exterior din aluminiu. Pacienții trebuie instruiți să nu scoată blisterul din plic până chiar înainte de administrare. Blisterul trebuie desfăcut având mâinile uscate și liofilizatul oral trebuie plasat pe limbă, unde se va dizolva și va fi înghițit cu saliva.

MAXALT este, de asemenea, disponibil și sub formă de comprimat.

Liofilizatul oral poate fi utilizat atunci când nu sunt disponibile lichide sau pentru a evita greața sau vărsăturile care pot însoți ingestia comprimatelor cu lichid.

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 ineficacității 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 primească doza mai mică de MAXALT liofilizat oral (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.

Vârstnici

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 liofilizat oral este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală severă.

MAXALT liofilizat oral 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_{1B/1D} (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

MAXALT liofilizat oral nu trebuie utilizat pentru tratamentul cefaleei "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_{1B/1D}, 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-HT₁. MAXALT liofilizat oral nu trebuie administrat pacienților cu BCI diagnosticată (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu agoniști 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 agoniști ai receptorilor 5-HT_{1B/1D} incluzând MAXALT (vezi pct. 4.8).

Alți agoniști de 5-HT_{1B/1D} (de exemplu sumatriptan) nu trebuie administrați concomitent cu MAXALT liofilizat oral (vezi pct. 4.5).

Este recomandat să se aștepte cel puțin 6 ore după administrarea de rizatriptan înainte ca medicamente tip ergotamină să fie administrate (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină sau metisergidă). Trebuie să treacă cel puțin 24 de ore după administrarea unui medicament care conține ergotamină înainte de administrarea de rizatriptan. Deși nu au fost observate efecte vasospastice aditive într-un studiu de farmacologie clinică în care la 16 subiecți sănătoși de sex masculin s-a administrat rizatriptan oral și 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 și modificări neuromusculare) au fost raportate datorită tratamentului concomitent cu triptani și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și adrenalinei (IRSN). Aceste reacții pot fi severe. În cazul în care se justifică din punct de vedere clinic tratamentul concomitent cu rizatriptan și un ISRS sau IRSN, se recomandă observarea corespunzătoare a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului, creșterilor dozei sau adăugării unui alt medicament serotoninergic (vezi pct. 4.5).

Reacții adverse pot apărea mai frecvent în timpul administrării concomitente de triptani (agoniști de 5-HT_{1B/1D}) și medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

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

Aspartam

MAXALT liofilizat oral conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Fiecare liofilizat oral de 5 mg conține 1,88 mg aspartam care corespunde la 1,1 mg fenilalanină. Fiecare liofilizat oral de 10 mg conține 3,75 mg aspartam care corespunde la 2,1 mg fenilalanină. Acesta poate fi dăunător pentru pacienții cu fenilcetonurie.

Trebuie luat în considerare potențialul de interacțiune când rizatriptan este administrat la pacienții care utilizează substanțe cu acțiune 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 situație este prezentă sau este suspectată, trebuie cerut sfatul medicului și tratamentul trebuie întrerupt. Diagnosticul de cefalee consecutivă abuzului de medicamente trebuie suspectat în cazul pacienților care prezintă frecvent sau zilnic cefalee în pofida (sau din cauza) utilizării regulate de medicamente pentru tratamentul cefaleei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ergotamină, derivați de ergot (incluzând metisergidă), alți agoniști ai receptorilor 5-HT_{1B/1D}: Datorită unui efect aditiv, utilizarea concomitentă de rizatriptan și ergotamină, derivați de ergot (incluzând metisergidă) sau a altor agoniști ai receptorilor 5-HT_{1B/1D} (de exemplu sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) crește riscul de vasoconstricție a arterelor coronare și efecte hipertensive. Această combinație 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 liofolizat oral 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 liofolizat oral (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 liofolizat oral 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 valorile maxime 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 liofolizat oral pot determina somnolență. De asemenea, la unii pacienți tratați cu MAXALT liofolizat oral 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 liofolizat oral.

4.8 Reacții adverse

MAXALT (formele farmaceutice comprimat și liofolizat 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 amețeala, 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: amețeală, 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.

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; amețea 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 amețea, 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 amețea, 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 liofolizat oral, 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-HT₁), codul ATC: N02CC04

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

Rizatriptanul se leagă selectiv cu o afinitate mare pentru receptorii umani 5-HT_{1B} și 5-HT_{1D} și au un efect mic sau nu au efect sau activitate farmacologică la nivelul receptorilor 5-HT₂, 5-HT₃; adrenergici α₁, α₂ sau β; dopaminergici D₁, D₂; histaminic H₁, 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} și 5-HT_{1D} 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_{1B} și 5-HT_{1D} 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 sub formă de liofilizat oral, în tratamentul acut al crizelor de migrenă, a fost stabilită în două studii clinice multicentrice, randomizate, placebo controlate, care au avut protocol similar cu studiile clinice efectuate cu MAXALT comprimate. Într-un studiu (n=311), la 2 ore după administrarea dozei, rata de ameliorare la pacienții tratați cu MAXALT liofilizat oral a fost de aproximativ 66% pentru dozele de rizatriptan de 5 mg și 10 mg, comparativ cu 47% la grupul la care s-a administrat placebo. Într-un studiu mai mare (n=547), la 2 ore după administrarea dozei, rata de ameliorare a fost de 59% la pacienții tratați cu MAXALT 5 mg liofilizat oral și de 74% pentru rizatriptan în doză de 10 mg, comparativ cu 28% la grupul la care s-a administrat placebo. De asemenea, MAXALT liofilizat oral a ameliorat senzația de incapacitate, greața, fotofobia și fonofobia care însoțesc episodul de migrenă. Un efect semnificativ de ameliorare a durerii a fost observat mai repede de 30 minute după administrarea dozei în unul dintre cele două studii clinice, pentru doza de 10 mg (vezi pct. 5.2).

Pe baza studiilor efectuate cu forma de comprimat oral, rizatriptanul 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

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, controlat cu placebo, 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 de minute de la debutul migrenei. La 15 minute după administrarea placebo inițială, subiecților 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, pacienților cu greutatea de 20 kg până la <40 kg li s-a administrat rizatriptan 5 mg și pacienților cu greutatea ≥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).

MAXALT liofilizat oral permite pacienților care prezintă migrenă să-și trateze crizele lor de migrenă fără a fi nevoiți să le înghită cu lichide. Aceasta poate să le permită pacienților să își administreze medicația cât mai repede, de exemplu, când nu sunt disponibile lichide, și pentru a evita agravarea posibilă a simptomelor gastro-intestinale prin înghițirea lichidelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Rizatriptan este absorbit rapid și complet după administrare orală. Biodisponibilitatea medie după administrare orală a liofilizatului oral este de aproximativ 40-45 % și concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse după aproximativ 1,58 ore (T_{max}). Timpul pentru a atinge concentrația maximă după administrarea de rizatriptan sub formă de liofilizat oral este întârziat cu 30-60 minute comparativ cu comprimatul.

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.

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_{1B/1D}, 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 ¹⁴C, 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 μg/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}C , aproximativ 80% din radioactivitate este excretată în urină și aproximativ 10% în fecale. Aceasta demonstrează că metaboliții 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

Următoarele date se bazează pe studiile efectuate cu forma farmaceutică comprimat oral.

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_{\max} a fost cu 11 % mai mică și T_{\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) după administrarea comprimatului 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 ≥ 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_{\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 după administrarea comprimatului 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

Gelatină

Manitol (E 421)

Glicină

Aspartam (E 951)

Aromă de mentă (compusă din ulei de mentă, maltodextrină și dextrină).

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.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/PVC-PVDC cu 1 liofilizat oral, introdus într-un plic din aluminiu.

Ambalaje cu 2, 3, 6, 12 sau 18 liofilizate orale.

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

7505/2015/01-02-03-04-05

7506/2015/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: – 04 decembrie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: – 31 martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021