

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

MAXALT RPD 5 mg oralni liofilizati

MAXALT RPD 10 mg oralni liofilizati

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### MAXALT RPD 5 mg

Jedan oralni liofilizat sadrži 7,265 mg rizatriptanbenzoata (što odgovara 5 mg rizatriptana).

Pomoćne tvari: 1,88 mg aspartama (E 951) u 5 mg oralnom liofilizatu

#### MAXALT RPD 10 mg

Jedan oralni liofilizat sadrži 14,53 mg rizatriptanbenzoata (što odgovara 10 mg rizatriptana).

Pomoćne tvari: 3,75 mg aspartama (E951) u 10 mg oralnom liofilizatu

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni liofilizat

#### MAXALT RPD 5 mg

MAXALT RPD 5 mg oralni liofilizati su bijeli do bjelkasti, okrugli s utisnutim trokutom na jednoj strani i aromom pepermint.

#### MAXALT RPD 10 mg

MAXALT RPD 10 mg oralni liofilizati su bijeli do bjelkasti, okrugli s utisnutim četverokutom na jednoj strani i aromom pepermint.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Akutno liječenje faze glavobolje kod napadaja migrene s aurom ili bez aure u odraslih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Opće napomene

MAXALT RPD oralni liofilizati ne smiju se uzimati profilaktički.

MAXALT RPD oralne liofilizate nije potrebno uzimati s tekućinom.

MAXALT RPD oralni liofilizat pakiran je u blister koji se nalazi unutar aluminijske vrećice. Bolesnike treba uputiti da aluminijsku vrećicu otvore neposredno prije uporabe. Blister se tada izvadi i otvori suhim rukama. Oralni liofilizat se položi na jezik, pričekava se dok se ne otopi te se zatim proguta sa slinom.

MAXALT RPD oralni liofilizati mogu se koristiti u slučajevima kad tekućina nije dostupna ili kako bi se izbjegla mučnina i povraćanje koji se mogu javiti kod uzimanja tableta s tekućinom.

#### Odrasli od navršениh 18 godina i stariji

Preporučena doza MAXALT RPD oralnih liofilizata je 10 mg.

*Ponavljanje doze:* Razmak između doza mora biti najmanje 2 sata, u bilo kojem razdoblju od 24 sata ne smiju se uzeti više od 2 doze.

- *Ponovna glavobolja koja se pojavi unutar 24 sata:* ako se glavobolja ponovno pojavi nakon što je ublažen početni napadaj, može se primijeniti još jedna doza. Treba imati na umu gore navedenu najveću dozu.

- *Nakon nepostizanja odgovora:* u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije ispitana učinkovitost druge doze lijeka u liječenju istog napadaja u slučaju da prva doza nije učinkovita. Zbog toga se, ako bolesnik nije reagirao na prvu dozu, ne bi trebala uzeti nova doza lijeka za isti napad.

Klinička su ispitivanja pokazala da bolesnici koji nisu reagirali na terapiju u jednom napadaju migrene mogu povoljno reagirati u sljedećim napadajima.

Neki bolesnici trebaju uzimati nižu dozu (5 mg) MAXALT RPD oralnih liofilizata, posebno sljedeće skupine bolesnika:

- bolesnici koji uzimaju propranolol; primjenu rizatriptana treba odgoditi za najmanje 2 sata nakon uzimanja propranolola (vidjeti dio 4.5),
- bolesnici s blagom do srednje teškom insuficijencijom bubrega,
- bolesnici s blagom do srednje teškom insuficijencijom jetre.

Razmak između uzimanja dviju doza ne smije biti manji od 2 sata; ne smiju se primijeniti više od 2 doze u bilo kojem razdoblju od 24 sata.

#### Pedijatrijska populacija

*Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)*

Sigurnost i djelotvornost primjene MAXALT oralnih liofilizata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena.

Trenutno raspoloživi podaci opisani su u dijelu 5.1 i 5.2, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

#### Osobe starije od 65 godina

Sigurnost i učinkovitost rizatriptana u bolesnika starijih od 65 godina nije u potpunosti ispitana.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na rizatriptan ili bilo koju drugu pomoćnu tvar lijeka.

Istodobna primjena s MAO (monoaminoooksidaza) inhibitorima ili primjena unutar dva tjedna nakon prestanka terapije MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

MAXALT RPD oralni liofilizati kontraindicirani su u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili jetre.

MAXALT RPD oralni liofilizati kontraindicirani su u bolesnika s prethodnim cerebrovaskularnim događajima (CVA, od engl. cerebrovascular accident) ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA).

Srednje teška hipertenzija, teška hipertenzija ili neliječena blaga hipertenzija.

Dokazana koronarna bolest, uključujući ishemijsku bolest srca (angina pectoris, infarkt miokarda u anamnezi ili potvrđena "tiha" ishemija), znakovi ili simptomi ishemijske bolesti srca ili Prinzmetalova angina.

Periferna vaskularna bolest.

Istodobna primjena rizatriptana i ergotamina, derivata ergota (uključujući metisergid) ili drugih agonista receptora  $5HT_{1B/1D}$  (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

MAXALT RPD oralne liofilizate smiju uzimati samo bolesnici u kojih je dijagnoza migrene jasno utvrđena. MAXALT RPD oralni liofilizati ne smiju se davati bolesnicima s bazilarnom ili hemiplegičnom migrenom.

MAXALT RPD oralni liofilizati ne smiju se koristiti u liječenju atipičnih glavobolja, tj. glavobolja koje mogu biti povezane s potencijalno ozbiljnim medicinskim stanjima (npr. cerebrovaskularni događaj, ruptura aneurizme) u kojima bi sužavanje moždanih krvnih žila moglo štetiti.

Rizatriptan može biti povezan s prolaznim simptomima boli i stezanja u prsima koji mogu biti intenzivni i zahvatiti vrat (vidjeti dio 4.8). Postoji li sumnja da je riječ o ishemičnoj bolesti srca, potrebno je prekinuti terapiju i napraviti odgovarajuću procjenu.

Kao i kod drugih agonista receptora  $5HT_{1B/1D}$ , rizatriptan se ne treba dati bez prethodne procjene bolesnicima kod kojih je vjerojatna neprepoznata srčana bolest ili bolesnicima s rizikom od koronarne bolesti srca (CAD, od engl. coronary artery disease) (npr. bolesnici s hipertenzijom, dijabetičari, pušači ili osobe koje uzimaju nadomjestke nikotina, muškarci stariji od 40 godina, žene u postmenopauzi, bolesnici s blokom Hissovog snopa, kao i osobe s naglašenom obiteljskom anamnezom koronarne bolesti srca). Kardijalna evaluacija ne mora identificirati svakog bolesnika sa bolešću srca, i u vrlo rijetkim slučajevima, teški srčani događaji su se javili u bolesnika bez postojeće kardiovaskularne bolesti kada su se uzimali agonisti receptora  $5HT_1$ . Bolesnicima u kojih je utvrđena koronarna bolest srca ne smiju se davati MAXALT RPD oralni liofilizati (vidjeti dio 4.3).

Agonisti receptora  $5HT_{1B/1D}$  povezuju se s nastankom koronarnog vazospazma. U rijetkim slučajevima kod uzimanja agonista receptora  $5HT_{1B/1D}$  uključujući MAXALT RPD oralne liofilizate bili su prijavljeni ishemijski ili infarkt miokarda (vidjeti dio 4.8).

Drugi 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonisti (npr. sumatriptan) ne smiju se davati istodobno s MAXALT RPD oralnim liofilizatima (vidjeti dio 4.5).

Nakon uzimanja rizatriptana savjetuje se pričekati najmanje 6 sati prije uzimanja ergotaminskih lijekova (npr. ergotamin, dihidro-ergotamin ili metisergid). Rizatriptan se smije uzeti nakon najmanje 24 h od uzimanja lijekova koji sadrže ergotamin. Iako u kliničko-farmakološkim ispitivanjima u 16 zdravih muškaraca koji su peroralno uzimali rizatriptan, a

parenteralno ergotamin nije uočen dodatni vazospastički učinak, takvi su dodatni učinci teoretski mogući (vidjeti dio 4.3).

Serotoninski sindrom (uključujući promijenjeni mentalni status, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) bio je prijavljen nakon istodobne primjene triptana i selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI, od engl. selective serotonin reuptake inhibitors) ili inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (SNRI, od engl. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors). Ove reakcije mogu biti teške. Ukoliko je istodobna primjena rizatriptana i SSRI ili SNRI klinički neophodna, preporuča se pažljivo pratiti bolesnika, osobito pri početku terapije, povišenju doze lijeka ili pri uvođenju drugih serotoninergetika u terapiju (vidjeti dio 4.5).

Nuspojave mogu biti češće zabilježene pri istodobnoj primjeni triptana (agonista receptora  $5HT_{1B/1D}$ ) i biljnih preparata koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Angioedem (edem lica, jezika ili ždrijela) može se pojaviti u bolesnika koji uzimaju triptane, uključujući i rizatriptan. Ako se pojavi angioedem jezika ili ždrijela, bolesnik treba biti smješten pod medicinski nadzor dok simptomi u potpunosti ne nestanu. Terapiju je potrebno odmah prekinuti i zamijeniti lijekom iz druge skupine.

*Fenilketonurija:* Bolesnike s fenilketonurijom treba upozoriti da fenilalanin može biti štetan. MAXALT RPD oralni liofilizati sadrže aspartam (koji sadrži fenilalanin). Oralni liofilizat od 5 mg sadrži 1,88 mg aspartama, a oralni liofilizat od 10 mg sadrži 3,75 mg aspartama.

Može se posumnjati na moguću interakciju u bolesnika koji uzimaju rizatriptan istodobno s CYP 2D6 supstratima (vidjeti dio 4.5).

#### Glavobolje uzrokovane pretjeranim uzimanjem lijekova

Produljeno uzimanje bilo kojeg analgetika za liječenje glavobolje može dovesti do pojačavanja glavobolje. Pri sumnji na takav uzrok ili pri pojavi takvog stanja, potrebno je zatražiti savjet liječnika te je potrebno prekinuti liječenje. U dijagnozu glavobolje uzrokovane pretjeranim uzimanjem lijekova može se posumnjati u bolesnika koji imaju učestale ili dnevne glavobolje, unatoč (ili zbog) redovitog uzimanja lijekova protiv glavobolje.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*Ergotamin, derivati ergota (uključujući metisergid), drugi agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora:* Zbog aditivnog učinka, istodobna primjena rizatriptana i ergotamina, derivata ergota (uključujući metisergid) ili drugih agonista receptora 5-HT<sub>1B/1D</sub> (npr. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) povećava rizik od stezanja koronarnih arterija i hipertenzije. Ova kombinacija je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Inhibitori monoaminoooksidaze*

Rizatriptan se pretežno metabolizira preko enzima monoaminoooksidaze tipa A (MAO-A). Pri istodobnoj primjeni sa selektivnim reverzibilnim MAO-A inhibitorima došlo je do povišenja koncentracije rizatriptana i njegova aktivna metabolita N-monodesmetila u plazmi. Sličan ili jači učinak može se očekivati pri primjeni neselektivnih, reverzibilnih (npr. linezolid) i ireverzibilnih MAO inhibitora. Zbog rizika vazokonstrukcije koronarnih arterija i hipertenzivnih epizoda, kontraindicirana je primjena MAXALT RPD oralnih liofilizata u bolesnika koji uzimaju MAO inhibitore (vidjeti dio 4.3).

#### *Beta blokatori*

Istodobna primjena MAXALT RPD oralnih liofilizata i propranolola može povisiti koncentraciju rizatriptana u plazmi. Ovo je povišenje koncentracije vjerojatno posljedica

metaboličke interakcije između dva lijeka kod prvog prolaza jer MAO-A sudjeluje u metabolizmu rizatriptana i propranolola. Ta interakcija uzrokuje prosječno povišenje AUC-a i  $C_{max}$  od 70 do 80 %. U bolesnika koji uzimaju propranolol treba primijeniti MAXALT RPD u dozi od 5 mg (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju interakcija lijekova nadolol i metoprolol nisu utjecali na koncentraciju rizatriptana u plazmi.

*Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI)/ inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (SNRI) i serotoniniski sindrom*

Prijavljeni su slučajevi sa opisom simptoma koji odgovaraju serotoninском sindromu (uključujući promijenjen mentalni status, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i neuromuskularne abnormalnosti) pri istodobnoj primjeni selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (SNRI) i triptana (vidjeti dio 4.4).

*In vitro* ispitivanja ukazuju da rizatriptan inhibira citokrom P450 2D6 (CYP 2D6). Klinički podaci o interakcijama nisu dostupni. Pri istodobnoj primjeni rizatriptana sa supstratima CYP 2D6 treba razmotriti mogućnost interakcije.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Učinak na plodnost ljudi nije ispitivan. Ispitivanja na životinjama pokazala su samo minimalne učinke na plodnost kod koncentracija u plazmi koje daleko premašuju terapijske koncentracije u ljudi (više od 500 puta).

##### Primjena u trudnoći

Sigurnost primjene rizatriptana u trudnoći nije ispitana. Istraživanja na životinjama u dozama koje prelaze terapijske doze nisu pokazala štetne utjecaje na razvoj embrija i fetusa, tijekom graviditeta, okot i postnatalni razvoj.

Budući da rezultati reproduktivnih i razvojnih ispitivanja na životinjama nisu uvijek pokazatelji rezultata u ljudi, MAXALT RPD oralni liofilizati mogu se primijeniti u trudnica samo u slučaju jasne potrebe.

##### Primjena tijekom dojenja

Istraživanja u štakora pokazala su da se rizatriptan u velikoj količini izlučuje u mlijeko. Primijećeno je prolazno, vrlo blago smanjenje tjelesne mase mladunčadi u razdoblju do odbijanja od dojenja, a čije su majke imale sistemsku ekspoziciju koja je uvelike premašivala najviše terapijske doze u čovjeka. Ne postoje podaci o ispitivanju izlučivanja rizatriptana u majčino mlijeko u ljudi.

Stoga, potreban je oprez pri propisivanju rizatriptana ženama koje doje. Da bi se maksimalno smanjio utjecaj na dijete, potrebno je izbjegavati dojenje 24 sata nakon uzimanja MAXALT RPD oralnih liofilizata.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Migrena ili primjena MAXALT RPD oralnih liofilizata može u nekih osoba uzrokovati somnolenciju.

U nekih je bolesnika koji su uzimali MAXALT RPD oralne liofilizate primijećena omaglica. Bolesnici zato trebaju procijeniti svoje sposobnosti izvođenja složenih zadataka u vrijeme napadaja migrene te nakon uzimanja MAXALT RPD oralnih liofilizata.

#### **4.8 Nuspojave**

MAXALT (u obliku tableta i oralnih liofilizata) je ispitivan u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u više od 8630 odraslih bolesnika u trajanju do godinu dana. Najčešće nuspojave bile su omaglica, somnolencija, astenija/umor. Ostale nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet su:

[*vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10\ 000$ ), nepoznato (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka)]*

##### ***Poremećaji imunološkog sustava:***

*Nepoznato:* reakcije preosjetljivosti; anafilaksija/anafilaktoidna reakcija.

##### ***Psihijatrijski poremećaji:***

*Manje često:* dezorijentacija, insomnia, nervoza.

##### ***Poremećaji živčanog sustava:***

*Često:* omaglica, somnolencija, parestezija, glavobolja, hipestezija, smanjenje mentalne oštrote, tremor.

*Manje često:* ataksija, vrtoglavica, disgeuzija/neugodan osjet okusa.

*Rijetko:* sinkopa.

*Nepoznato:* napadaj, serotoniniski sindrom.

##### ***Poremećaji oka:***

*Manje često:* zamućenje vida.

##### ***Srčani poremećaji:***

*Često:* palpitacije, tahikardija.

*Manje često:* aritmija, EKG abnormalnosti.

*Rijetko:* cerebrovaskularni događaj (većina takvih nuspojava je primijećena u bolesnika s rizičnim čimbenicima prediktivnim za koronarne bolesti srca), bradikardija.

*Nepoznato:* ishemija miokarda ili infarkt miokarda (većina takvih nuspojava je primijećena u bolesnika s rizičnim čimbenicima prediktivnim za koronarne bolesti srca).

##### ***Krvožilni poremećaji:***

*Često:* navale vrućine/crvenilo praćeno osjećajem vrućine.

*Manje često:* hipertenzija.

*Nepoznato:* periferna vaskularna ishemija.

##### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:***

*Često:* osjećaj nelagode u ždrijelu, dispneja.

*Rijetko:* piskanje pri disanju.

##### ***Poremećaji probavnog sustava:***

*Često:* mučnina, suhoća usta, povraćanje, proljev.

*Manje često:* žed, dispepsija.

*Nepoznato:* ishemijski kolitis.

##### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva:***

*Često:* crvenilo praćeno osjećajem vrućine, znojenje.

*Manje često:* pruritus, urtikarija, angioedem (npr. oteklina lica, jezika i ždrijela) (za angioedem vidjeti također dio 4.4), osip.

*Nepoznato:* toksična epidermalna nekroliza.

***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:***

*Često:* osjećaj težine u pojedinim dijelovima tijela.

*Manje često:* bolovi u vratu, osjećaj stezanja u pojedinim dijelovima tijela, ukočenost, slabost mišića, bol u području lica, mijalgija.

***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:***

*Često:* astenija/umor, bol u abdomenu ili prsima.

## **4.9 Predoziranje**

Rizatriptan se u dozi od 40 mg (kao pojedinačna doza ili podijeljen u dvije doze u razmaku od 2 sata) u 300 odraslih bolesnika općenito dobro podnosio. Najčešće nuspojave vezane uz primjenu lijeka bile su omaglica i somnolencija.

U kliničkom ispitivanju u kojem je 12 odraslih osoba primilo ukupnu dozu od 80 mg unutar četiri sata dvije su osobe doživjele sinkopu i/ili bradikardiju. Jedna je žena u dobi od 29 godina povraćala, imala bradikardiju i omaglicu koje su počele tri sata nakon uzimanja ukupne doze od 80 mg rizatriptana (primjenjene tijekom dva sata). Jedan sat nakon pojave ovih simptoma uočen je AV blok trećeg stupnja koji je povoljno reagirao na terapiju atropinom. Drugi je slučaj 25-godišnjeg muškarca koji je nakon bolne venepunkcije osjetio prolaznu omaglicu, sinkopu, inkontinenciju, a u EKG zapisu uočena je sistolička stanka u trajanju od pet sekundi. Venepunkcija je učinjena dva sata nakon što je bolesnik primio ukupnu dozu od 80 mg rizatriptana (primijenjenu tijekom četiri sata).

Poznavajući farmakologiju rizatriptana, nakon predoziranja može doći do hipertenzije ili drugih, ozbiljnijih kardiovaskularnih simptoma. U slučaju sumnje na predoziranje MAXALT RPD oralnim liofilizatima može se razmotriti dekontaminacija gastrointestinalnog sustava (npr. ispiranje želuca nakon čega se daje aktivni medicinski ugljen). Tijekom najmanje sljedećih 12 sati bolesnike je potrebno pratiti klinički i elektrokardiografski, i onda kad nema kliničkih simptoma predoziranja.

Nije poznat učinak hemodijalize i peritonealne dijalize na koncentraciju rizatriptana u plazmi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

**Mehanizam djelovanja:** selektivni agonisti serotonina (5-HT<sub>1B/1D</sub>)

**Farmakoterapijska skupina:** Lijekovi za liječenje migrene, selektivni agonisti serotonina (5-HT<sub>1</sub>)

ATK oznaka: N02CC04

Rizatriptan se selektivno i s velikim afinitetom veže za ljudske 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> receptore i ima mali ili nezatni učinak na farmakološku aktivnost na 5-HT<sub>2</sub> ili 5-HT<sub>3</sub> kao i na adrenergične alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> ili beta, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergične, histaminske H<sub>1</sub>, muskarinske ili benzodiazepinske receptore.

Terapijsko djelovanje rizatriptana u liječenju migrene može se pripisati njegovom agonističkom djelovanju na 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> receptore smještene na ekstracerebralnim intrakranijalnim krvnim žilama, za koje se pretpostavlja da se šire tijekom napadaja migrene te na trigeminalnim osjetilnim živcima koji ih inerviraju. Aktivacija ovih 5-HT<sub>1B</sub> 5-HT<sub>1D</sub> receptora rizatriptanom može rezultirati konstrukcijom intrakranijalnih krvnih žila koje stvaraju bol i spriječiti otpuštanje neuropeptida, što dovodi do smanjenja upalne reakcije u osjetljivom tkivu i smanjenja centralnog provođenja trigeminalne boli.

### Farmakodinamički učinci

#### Odrasli

Učinak MAXALT RPD oralnih liofilizata u akutnom liječenju napadaja migrene utvrđen je u dva multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja sličnog dizajna kao i za MAXALT tablete. U jednom je ispitivanju (n=311), dva sata nakon doze, stopa ublažavanja glavobolje iznosila približno 66% za rizatriptan u bolesnika koji su primali dozu od 5 i 10 mg, u usporedbi sa 47% u placebo skupini. U jednom većem ispitivanju (n=547) dva sata nakon primjene doze do ublažavanja glavobolje došlo je u 59% bolesnika koji su uzimali 5 mg i u 74% onih koji su uzimali 10 mg, u usporedbi sa 28% bolesnika u placebo skupini. Primjena MAXALT RPD oralnih liofilizata ublažila je opću nesposobnost, mučninu, fotofobiju i fonofobiju koji obično prate napadaje migrene. Značajan učinak na smanjenje boli je nastupio 30 minuta nakon primjene doze u dva klinička ispitivanja za dozu od 10 mg (vidjeti dio 5.2).

Na temelju rezultata ispitivanja tableta, rizatriptan je i dalje učinkovit kod migrena koje prate menstruaciju tj. kod migrena koje se javljaju unutar 3 dana prije početka menstruacije ili nakon početka menstruacije.

#### Adolescenti (12 do 17 godina)

Djelotvornost MAXALT RPD oralnih liofilizata u pedijatrijskih bolesnika (12 do 17 godina) procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim grupama (n= 570). Populacija bolesnika trebala je u anamnezi imati nikakav odgovor na terapiju NSAID i terapiju acetaminofenom. Bolesnici s odgovarajućom migrenom inicijalno su primili placebo ili rizatriptan 30 minuta nakon pojave migrene. Nakon 15 minuta od početka djelovanja placeba, u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju placebom primijenjen je placebo ili rizatriptan kako bi se liječio jedan napad migrene. Koristeći strategiju baziranu na tjelesnoj težini, bolesnici čija je tjelesna težina bila između 20 i 40 kilograma primili su 5 mg rizatriptana dok su bolesnici čija je tjelesna težina  $\geq 40$  kg primili 10 mg rizatriptana.

U ovom ispitivanju s obogaćenom populacijom, razlika od 9% između aktivnog liječenja i placeba bila je zapažena u primarnoj točki ishoda bez boli (smanjenje boli s umjerene ili jake boli na bez boli) 2 sata nakon primjene lijeka (31% za rizatriptan naspram 22% u skupini koja je primila placebo (p=0,025)). Nema značajne razlike za sekundarnu točku ishoda za ublažavanje boli (smanjenje s umjerene ili jake boli na blagu ili bez boli).

#### Djeca (6 do 11 godina)

U istome je akutnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju djelotvornost MAXALT RPD oralnih liofilizata bila procijenjena i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 11 godina (n=200). Postotak bolesnika koji su postigli stanje bez boli 2 sata nakon primjene lijeka nije bila statistički značajno različita u bolesnika koji su primali MAXALT oralne liofilizate od 5 i 10 mg, u usporedbi s onima koji su primali placebo (39,8% naspram 30,4%, p=0,269).



MAXALT RPD oralni liofilizati omogućavaju liječenje napadaja migrene bez upotrebe tekućine. Zbog toga se lijek može uzeti ranije i u situacijama kad tekućina nije dostupna ili kako bi se izbjeglo moguće pogoršanje gastrointestinalnih simptoma nastalo zbog uzimanja tekućine.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Rizatriptan se nakon oralne primjene brzo i u potpunosti apsorbira. Srednja vrijednost biološke raspoloživosti nakon oralne primjene liofilizata je 40 do 45%, dok se srednja, vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) lijeka u plazmi postiže približno za 1,58 sati ( $T_{max}$ ). Vrijeme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi nakon uzimanja rizatriptana u formi oralnih liofilizata je odgođeno za 30-60 minuta u odnosu na tablete.

*Učinak hrane:* Učinak hrane na resorpciju rizatriptana iz oralnih liofilizata nije bio proučavan. Za tablete rizatriptana,  $T_{max}$  se produljuje približno 1 sat kada se tableta uzima u stanju sitosti. Primjena rizatriptana u obliku oralnih liofilizata nakon jela može dovesti do daljnjeg produljenja vremena resorpcije.

### Distribucija

Rizatriptan se u vrlo maloj mjeri (14%) veže za proteine plazme. Volumen raspodjele je oko 140 litara u muškaraca i 110 litara u žena.

### Biotransformacija

Rizatriptan se biotransformira pretežno oksidativnom deaminacijom uz pomoć monoaminooksidaze-A (MAO-A) do metabolita indolne kiseline, koji nije farmakološki aktivan. U manjim količinama nastaje i N-monodesmetil-rizatriptan koji djeluje na 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptore slično kao i nepromijenjen lijek, ali to ne utječe na farmakodinamička svojstva rizatriptana. Koncentracije N-monodesmetil-rizatriptana u plazmi približno su 14% koncentracije nepromijenjene tvari, a iz organizma se odstranjuje istim putem. Ostali, manje važni metaboliti su N-oksid 6-hidroksi derivat i sulfatni konjugat 6-hidroksi metabolita. Niti jedan od ovih metabolita nije farmakološki aktivan. Nakon oralne primjene radioaktivno označenog (<sup>14</sup>C) rizatriptana utvrđeno je da se 17% radioaktivnosti u plazmi odnosi na rizatriptan.

### Eliminacija

AUC rizatriptana nakon intravenske primjene doza 10-60 µg/kg raste proporcionalno u muškaraca i gotovo proporcionalno u žena, dok nakon peroralne primjene AUC rizatriptana raste gotovo proporcionalno pri dozama od 2,5–10 mg. Poluvrijeme života rizatriptana u plazmi u muškaraca i u žena u prosjeku iznosi dva do tri sata. Prosječni klirens rizatriptana je u muškaraca 1000 do 1500 ml/min i oko 900 do 1100 ml/min za žene, od čega je 20 do 30% bubrežni klirens. Nakon oralne primjene rizatriptana označenog sa <sup>14</sup>C, 80% radioaktivnosti izluči se urinom, a 10% doze izluči se stolicom. Ovaj podatak ukazuje na to da se veći dio metabolita izlučuje putem bubrega.

U skladu s metabolizmom prvog prolaza, putem urina izluči se oko 14% oralne doze nepromijenjeno, 51% se izlučuje u obliku metabolita indolne kiseline, dok se kao aktivni N-monodesmetil metabolit ne izluči više od 1% lijeka.

Ako se rizatriptan primjeni u skladu s maksimalnim režimom doziranja ne dolazi do nakupljanja lijeka u plazmi.

## Osobine lijeka u bolesnika

Podaci su temeljeni na ispitivanjima s MAXALT tabletama.

*Bolesnici s napadajem migrene:* Napadaj migrene ne utječe na farmakokinetiku rizatriptana.

*Spol:* AUC nakon primjene peroralne doze od 10 mg rizatriptana na dan oko 25% je niža u muškaraca nego u žena,  $C_{max}$  je 11% niži, a  $T_{max}$  se pojavljuje gotovo u isto vrijeme. Navedene farmakokinetičke razlike nisu bile klinički značajne.

*Starije osobe:* Koncentracije rizatriptana u plazmi u starijih osoba (od 65 do 77 godina) nisu se razlikovale od onih u mlađih osoba.

*Pedijatrijski bolesnici:* ispitivanje farmakokinetike rizatriptana (u obliku oralnih liofilizata) provedeno je u pedijatrijskih bolesnika s migrenama u dobi od 6 do 17 godina. Srednje vrijednosti ekspozicije nakon primjene jednokratne doze od 5 mg rizatriptan liofilizata peroralno u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 20 do 39 kg ili primjene peroralne doze od 10 mg rizatriptan oralnih liofilizata u pedijatrijskih bolesnika  $\geq 40$  kg bile su 15% niže odnosno 17% više u odnosu na ekspoziciju zabilježenu nakon primjene jednokratne doze od 10 mg rizatriptan oralnih liofilizata u odraslih. Klinička značajnost ovih razlika je nejasna.

*Oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh 5-6):* Nakon oralne primjene rizatriptana u osoba s oštećenjem funkcije jetre, zbog blage alkoholne ciroze, koncentracije rizatriptana u plazmi bile su slične onima izmjerenim u mladih muškaraca i žena. Značajno povišenje AUC (50%) i  $C_{max}$  (25%) primijećeno je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh 7). Farmakokinetika nije bila proučavana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh  $>7$ ).

*Oštećenje funkcije bubrega:* U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 10 do 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) AUC rizatriptana nakon primjene tableta nije se bitno razlikovao od onoga u zdravih pojedinaca. U bolesnika na hemodijalizi AUC rizatriptana bio je oko 44% veći nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Najviše koncentracije rizatriptana u plazmi u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije bile su slične onima u zdravih osoba.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, moguće kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti, farmakologije sigurnosti primjene, farmakokinetike i metabolizma ne ukazuju na rizik primjene u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Želatina, manitol (E421), glicin, aspartam (E951), aroma pepermintna (sastoji se od ulja paprene metvice, maltodekstrina i dekstrina).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/PVC/PVDC blister koji sadrži 1 oralni liofilizat unutar aluminijske vrećice.

Maxalt RPD 5 mg: Pakovanje od 2 oralna liofilizata.

Maxalt RPD 10 mg: Pakovanje od 2 ili 6 oralnih liofilizata.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

## **7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.

Heinzlova 62a, 10 000 Zagreb

HRVATSKA

## **8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

MAXALT RPD 5: UP/I-530-09/12-02/153

MAXALT RPD 10:UP/I-530-09/12-02/154

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

06. rujna 2000. / 29. lipnja 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2013.