

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAXALT LYO 5 mg, Lyophilisaat voor oraal gebruik
MAXALT LYO 10 mg, Lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MAXALT LYO 5 mg Lyophilisaat voor oraal gebruik

Iedere smelttablet bevat 7,265 mg rizatriptanbenzoesaat (overeenkomend met 5 mg rizatriptan).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Aspartaam (E951) 1,88 mg in de 5 mg smelttablet.

MAXALT LYO 10 mg Lyophilisaat voor oraal gebruik

Iedere smelttablet bevat 14,53 mg rizatriptanbenzoesaat (overeenkomend met 10 mg rizatriptan).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Aspartaam (E951) 3,75 mg in de 10 mg smelttablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik

MAXALT LYO 5 mg Lyophilisaat voor oraal gebruik

5 mg smelttabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm en hebben aan één kant een verzonken driehoek, met pepermuntsmaak.

MAXALT LYO 10 mg Lyophilisaat voor oraal gebruik

10 mg smelttabletten zijn wit tot gebroken wit, rond van vorm en hebben aan één kant een verzonken vierkant, met pepermuntsmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

MAXALT LYO smelttabletten dienen niet profylactisch te worden toegepast.

MAXALT LYO smelttabletten hoeven niet met vloeistof te worden ingenomen.

De smelttablet is verpakt in een blisterverpakking in een zakje van aluminiumfolie. Patiënten moeten de instructie krijgen om de blister niet uit het zakje te halen tot zij de smelttablet gaan innemen. Dan wordt de

blisterverpakking met droge handen geopend en de smelttablet op de tong gelegd, waar deze oplost en met het speeksel kan worden doorgeslikt.

MAXALT is ook beschikbaar in tabletvorm.

De smelttablet kan worden gebruikt in situaties waarin geen vloeistof beschikbaar is, of ter voorkoming van misselijkheid en braken welke bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden.

Dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 10 mg.

Volgende doses: De doses moeten met een tussenpoos van minimaal twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mogen niet meer dan 2 doses worden ingenomen.

- *bij terugkerende hoofdpijn binnen 24 uur:* Als na aanvankelijke symptomatische verlichting de hoofdpijn terugkeert, mag één volgende dosis worden ingenomen, met inachtneming van de bovenbeschreven beperkingen.
- *bij uitblijvende respons:* de werkzaamheid van een tweede dosis ter behandeling van dezelfde aanval waarvoor de eerste dosis niet werkzaam is, werd niet in gecontroleerd klinisch onderzoek bestudeerd. Dus als een patiënt niet op de eerste dosis reageert, moet er voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat patiënten die niet op de behandeling van een aanval reageren, waarschijnlijk wel op de behandeling van een volgende aanval zullen reageren.

Bij sommige patiënten moet de behandeling met een lagere dosis (5 mg) MAXALT LYO smelttabletten worden ingesteld, met name bij de volgende patiëntgroepen:

- patiënten die propranolol gebruiken. Zij moeten propranolol minstens twee uur voor of na gebruik van rizatriptan innemen (zie rubriek 4.5)
- patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie
- patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie

De doses moeten met een tussenpoos van minstens twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mogen niet meer dan twee doses worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van MAXALT LYO bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet systematisch onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van monoamineoxidase (MAO)-remmers of gebruik binnen twee weken na stopzetting van behandeling met een MAO-remmer (zie rubriek 4.5).

MAXALT LYO smelttabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

MAXALT LYO smelttabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA).

Matig ernstige of ernstige hypertensie of onbehandelde lichte hypertensie.

Vastgestelde coronaire hartziekte, waaronder ischemische hartziekte (angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of vastgestelde stille ischemie), objectieve en subjectieve symptomen van ischemische hartziekte of Prinzmetal-angina.

Perifeer vaatlijden.

Gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide) of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

MAXALT LYO smelttabletten dienen alleen te worden toegediend aan patiënten bij wie een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. MAXALT LYO smelttabletten dienen niet te worden toegediend aan patiënten met basilaire of hemiplegische migraine.

MAXALT LYO smelttabletten dienen niet te worden gebruikt ter behandeling van “atypische” hoofdpijnen, dat wil zeggen, die welke verband kunnen houden met een mogelijk ernstige aandoening (bijvoorbeeld beroerte, aneurysmaruptuur) waarbij cerebrovasculaire vasoconstrictie schadelijk kan zijn.

Gebruik van rizatriptan kan gepaard gaan met voorbijgaande symptomen, waaronder pijn en benauwdheid op de borst, die intens kunnen zijn en waarbij de keel betrokken kan zijn (zie rubriek 4.8). Waar men vermoedt dat dergelijke symptomen op ischemische hartziekte wijzen, moet geen dosis meer worden ingenomen en moet het benodigde onderzoek plaatsvinden.

Net als voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten geldt, mag rizatriptan zonder voorafgaande beoordeling niet worden gegeven aan patiënten bij wie niet-herkende hartziekte waarschijnlijk is of aan patiënten met risico op coronaire hartziekten (CHZ) (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, rokers of gebruikers van nicotinesubstitutie therapie, mannen ouder dan 40 jaar, postmenopauzale vrouwen, patiënten met een bundeltakblok en patiënten met een sterk familiair voorkomen van CHZ). Bij hartonderzoek is het mogelijk dat bestaande hartziekten niet worden onderkend; in zeer zeldzame gevallen zijn bij toediening van 5-HT₁-agonisten ernstige cardiale voorvallen bij patiënten opgetreden zonder dat er sprake was van onderliggende cardiovasculaire ziekte. Patiënten met vastgestelde CHZ dienen geen MAXALT LYO smelttabletten te krijgen (zie rubriek 4.3).

5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten zijn gepaard gegaan met coronaire vasospasmen. In zeldzame gevallen zijn met 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten, waaronder MAXALT LYO, myocardischemie of -infarct gemeld (zie rubriek 4.8).

Andere 5-HT_{1B/1D}-agonisten (zoals sumatriptan) mogen niet gelijktijdig met MAXALT LYO smelttabletten worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Het wordt aangeraden om ten minste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat overgegaan wordt op toediening van ergotaminederivaten (zoals ergotamine, dihydro-ergotamine of methysergide). Er moet na toediening van een ergotaminepreparaat minstens 24 uur verstrijken voordat rizatriptan wordt gegeven. Hoewel er in klinisch farmacologisch onderzoek waarin 16 gezonde mannen oraal rizatriptan en parenteraal ergotamine kregen, geen additieve vasospastische effecten zijn waargenomen, zijn dergelijke additieve effecten theoretisch mogelijk (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) is er melding gemaakt van het serotoninesyndroom (met onder andere verandering in de mentale gezondheidstoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Wanneer gelijktijdige behandeling met rizatriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd. Dit is vooral belangrijk bij het begin van de behandeling, bij het verhogen van de dosering of bij toevoeging van een ander serotonergisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van triptanen (5-HT_{1B/1D}-agonisten) en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen ongewenste effecten vaker voorkomen.

Bij patiënten die worden behandeld met triptanen, waaronder rizatriptan, kan angio-oedeem (b.v. oedeem in het gezicht of de farynx, of zwelling van de tong) optreden. Als angio-oedeem van de tong of farynx optreedt, moet de patiënt onder medisch toezicht worden gesteld totdat de symptomen zijn verdwenen. Het geneesmiddel moet direct worden stopgezet en worden vervangen door een middel uit een andere geneesmiddelklasse.

Aspartaam

MAXALT LYO smelttabletten bevatten aspartaam, een bron van fenylalanine. Elke 5 mg smelttablet bevat 1,88 mg aspartaam, overeenkomend met 1,1 mg fenylalanine. Elke 10 mg smelttablet bevat 3,75 mg aspartaam, overeenkomend met 2,1 mg fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Bij patiënten die substraten van CYP 2D6 gebruiken, moet rekening worden gehouden met de kans op interacties (zie rubriek 4.5).

Hoofdpijn ten gevolge van overmatig gebruik van medicatie

Langdurig gebruik van elke willekeurige pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie ervaren of vermoed wordt, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden stopgezet. Overmatig gebruik moet ook worden vermoed bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of juist door) geregeld gebruik van hoofdpijnmedicatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten: Vanwege een additief effect geeft gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide) of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (zoals sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) een hoger risico op vernauwing van de coronaire arteriën en hypertensieve effecten. Deze combinatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Monoamineoxidaseremmers: Rizatriptan wordt voornamelijk via monoamine-oxidase subtype A (MAO-A) gemetaboliseerd. De plasmaconcentraties van rizatriptan en de actieve N-monodesmethylmetaboliet werden door gelijktijdige toediening van een selectieve, reversibele MAO-A-remmer verhoogd. Soortgelijke of sterkere

effecten worden verwacht bij niet-selectieve, reversibele (zoals linezolid) en irreversibele MAO-remmers. Vanwege een risico op vernauwing van de coronaire arteriën en hypertensieve episodes, is toediening van MAXALT LYO aan patiënten die MAO-remmers gebruiken, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bètablokkers: De plasmaconcentraties van rizatriptan kunnen door gelijktijdige toediening van propranolol worden verhoogd. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een 'first-pass' metabolische interactie tussen de twee geneesmiddelen omdat MAO-A een rol bij het metabolisme van zowel rizatriptan als propranolol speelt. Deze interactie leidt tot een gemiddelde toename in AUC en C_{max} van 70-80 %. Bij patiënten die propranolol krijgen, moet de 5 mg dosis van MAXALT LYO worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een geneesmiddelinteractieonderzoek veranderden nadolol en metoprolol de plasmaconcentratie van rizatriptan niet.

Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)/serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en het serotoninesyndroom: Er is melding gemaakt van patiënten met symptomen die overeenstemmen met het serotoninesyndroom (onder andere veranderingen in de mentale gezondheidstoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rizatriptan cytochroom P450 2D6 (CYP 2D6) remt. Er zijn geen gegevens over klinische interacties. Als rizatriptan wordt toegediend aan patiënten die CYP 2D6-substraten gebruiken, moet de kans op een interactie in ogenschouw worden genomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen. Studies bij dieren waarbij de vruchtbaarheid werd onderzocht lieten minimale effecten op de vruchtbaarheid zien bij plasmaconcentraties die veel hoger waren dan de therapeutische concentraties bij mensen (meer dan 500 maal).

Zwangerschap

De veiligheid van rizatriptan bij gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld. In dieronderzoek zijn er bij hogere dan therapeutische equivalente doses geen schadelijke effecten waargenomen ten aanzien van de ontwikkeling van de embryo of foetus, of het verloop van de dracht, de geboorte en de postnatale ontwikkeling.

Omdat dieronderzoek naar de voortplanting en ontwikkeling niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de reactie bij mensen, mogen MAXALT LYO smelttabletten alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Bij onderzoek bij ratten bleek dat rizatriptan in hoge mate in de moedermelk wordt opgenomen. Er werden alleen voorbijgaande, zeer lichte verlagingen in het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen waargenomen als de systemische blootstelling bij de moeder ruim boven de maximale blootstelling bij mensen was. Er zijn geen gegevens bij mensen.

Daarom moet voorzichtigheid worden betracht als rizatriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van neonaten moet zo laag mogelijk worden gehouden door tot 24 uur na behandeling geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Migraine of behandeling met MAXALT LYO smelttabletten kunnen bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken. Ook is bij sommige patiënten die MAXALT LYO smelttabletten kregen duizeligheid gemeld. Daarom moeten patiënten nagaan in hoeverre zij tijdens hun migraineaanval en na toediening van MAXALT LYO smelttabletten complexe taken kunnen verrichten.

4.8 Bijwerkingen

MAXALT (als tablet en smelttablet (lyofilisaat) voor oraal gebruik) is gedurende een jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek bij meer dan 8630 volwassen patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinisch onderzoek zijn beoordeeld waren duizeligheid, slaperigheid en asthenie/vermoeidheid. De volgende bijwerkingen zijn in klinische studies beoordeeld en/of zijn in post-marketingonderzoek gemeld:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); Zeer zelden ($<1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactoïde reactie.

Psychische stoornissen:

Vaak: insomnie.

Soms: desoriëntatie, zenuwachtigheid.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, hoofdpijn, hypo-esthesie, verminderde alertheid.

Soms: ataxie, vertigo, dysgeusie/slechte smaak, tremor, syncope.

Niet bekend: toevallen, serotoninesyndroom.

Oogaandoeningen:

Soms: wazig zien.

Hartaandoeningen:

Vaak: palpitaties.

Soms: aritmie, ECG-afwijkingen, tachycardie.

Zelden: cerebrovasculair accident. (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronair lijden voorspellen) bradycardie.

Niet bekend: myocardischemie of -infarct (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronair lijden voorspellen).

Bloedvataandoeningen:

Soms: hypertensie, opvliegers.

Niet bekend: perifere vasculaire ischemie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: orofaryngeaal ongemak.

Soms: dyspneu.

Zelden: piepende ademhaling.

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, droge mond, braken, diarree, dyspepsie.

Soms: dorst.

Niet bekend: ischemische colitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: overmatig blozen.

Soms: pruritus, urticaria, angio-oedeem (bijv. gezichtsoedeem, zwelling van de tong, faryngeaal oedeem) (voor angio-oedeem zie ook rubriek 4.4), uitslag, zweten.

Niet bekend: toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: plaatselijk gevoel van zwaarte, nekpijn, stijfheid.

Soms: plaatselijk gevoel van beklemming, spierzwakte, aangezichtspijn, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie/vermoeidheid, buikpijn, pijn op de borst.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Rizatriptan 40 mg (toegediend als eenmalige dosis of als twee doses met een tussenpoos van twee uur) werd bij meer dan 300 volwassen patiënten over het algemeen goed verdragen; de meest voorkomende met het geneesmiddel samenhangende bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid.

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin 12 volwassen personen rizatriptan kregen in een totale cumulatieve dosis van 80 mg (binnen vier uur toegediend), ondervonden twee personen syncope en/of bradycardie. Bij een 29-jarige vrouw ontstond braken met bradycardie en duizeligheid, dat drie uur na een totale dosis van 80 mg rizatriptan (gedurende twee uur toegediend) begon. Een uur na het begin van de andere symptomen werd een derdegraads AV-blok waargenomen dat op atropine reageerde. De tweede persoon, een 25-jarige man, kreeg direct na een pijnlijke venapunctie voorbijgaande duizeligheid, syncope, incontinentie en systolische pauze van 5 seconden (op de ECG-monitor). De venapunctie werd verricht twee uur nadat de persoon in totaal 80 mg rizatriptan (gedurende vier uur toegediend) had gekregen.

Daarnaast zou, op grond van de farmacologie van rizatriptan, na een overdosering hypertensie of andere ernstigere cardiovasculaire symptomen kunnen optreden. Bij patiënten bij wie een overdosering van MAXALT LYO smelttabletten wordt vermoed, moet gastro-intestinale decontaminatie (bijv. maagspoeling gevolgd door geactiveerde kool) worden overwogen. Zelfs bij afwezigheid van klinische symptomen moet de patiënt minstens 12 uur klinisch en electrocardiografisch worden geobserveerd.

Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties rizatriptan is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimigraine preparaat, selectieve serotonine (5-HT₁)-agonisten
ATC-Code: N02C C04.

Werkingsmechanisme: Selectieve serotonine (5-HT_{1B/1D})-agonisten

Rizatriptan bindt zich selectief en met hoge affiniteit aan humane 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren en heeft weinig tot geen effect op of farmacologische werkzaamheid bij 5-HT₂-, 5-HT₃-; adrenerge alfa₁-, alfa₂- of beta-; D₁-, D₂-, dopaminerge, histamine H₁-, muscarine- of benzodiazepinereceptoren.

De therapeutische werkzaamheid van rizatriptan bij de behandeling van migrainehoofdpijn zou kunnen worden toegeschreven aan de agonistische effecten op de 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren op de extracerebrale intracranieële bloedvaten waarvan men vermoedt dat deze tijdens een aanval verwijd raken, en op de sensorische trigemuszenuwen die deze innerveren. Activering van deze 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren kan leiden tot de constrictie van pijnveroorzakende intracranieële bloedvaten en remming van de afgifte van neuropeptiden waardoor de ontsteking in gevoelige weefsels afneemt en de centrale pijntransmissie via centrale trigemuszenuwen wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

Volwassenen

De werkzaamheid van MAXALT LYO smelttabletten bij de acute behandeling van migraineaanvallen is vastgesteld in twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenteronderzoeken die een soortgelijke studieopzet hadden als de onderzoeken met tabletten MAXALT. In een studie (n=311) was twee uur na toediening de frequentie van verlichting bij met MAXALT LYO smelttabletten behandelde patiënten ongeveer 66 % voor rizatriptan 5 mg en 10 mg, versus 47 % in de placebogroep. In een groter onderzoek (n=547) was de frequentie van verlichting twee uur na toediening 59 % bij patiënten die MAXALT LYO smelttabletten 5 mg kregen, 74 % bij hen die 10 mg kregen, versus 28 % in de placebogroep. MAXALT LYO smelttabletten gaven een vermindering van het onvermogen tot normaal functioneren en verlichtte de met migraineaanvallen gepaard gaande misselijkheid, fotofobie en fonofobie. Vanaf 30 minuten na inname trad een significante pijnverlichting op in één van de twee klinische studies met de dosering 10 mg (zie rubriek 5.2).

Op grond van studies met de orale tablet blijft rizatriptan effectief bij de behandeling van menstruele migraine, d.w.z. migraine die optreedt binnen 3 dagen voor of na het begin van de menstruatie.

Pediatrische patiënten

Jongeren (12 t/m 17 jaar)

De werkzaamheid van MAXALT LYO smelttabletten bij pediatrische patiënten (12 - 17 jaar) werd beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerde multicenterstudie met parallelgroepen (n=570). De patiëntenpopulatie diende in het verleden geen respons te hebben vertoond op behandeling met NSAID's en paracetamol. Patiënten met een kwalificerende migraine namen 30 minuten na het begin ervan eerst een placebo of rizatriptan in. Na de run-in van 15 minuten met placebo, werd bij de proefpersonen die niet op placebo reageerden één migraineaanval met placebo of rizatriptan behandeld. Patiënten kregen een dosis op basis van hun gewicht: 20 kg tot < 40 kg 5 mg rizatriptan; ≥ 40 kg 10 mg rizatriptan.

Bij deze verrijkte populatiestudie werd een verschil van 9 % waargenomen tussen actieve behandeling en placebo voor het primaire werkzaamheidseindpunt pijnvrij (vermindering van matige of ernstige pijn naar geen pijn) 2 uur na de behandeling (31 % voor rizatriptan vs. 22 % voor placebo (p=0,025)). Er werd geen significant

verschil voor het secundaire eindpunt pijnverlichting (vermindering van matige of ernstige pijn naar lichte of geen pijn) vastgesteld.

Kinderen (6 t/m 11 jaar)

De werkzaamheid van MAXALT LYO smelttabletten is in hetzelfde placebogecontroleerde klinisch onderzoek ook beoordeeld bij pediatrische patiënten van 6-11 jaar (n=200). Het percentage patiënten dat 2 uur na behandeling pijnvrij was, was bij patiënten die MAXALT LYO smelttabletten 5 en 10 mg kregen niet statistisch significant verschillend dan bij hen die placebo kregen (39,8 % vs. 30,4 %, p=0,269).

MAXALT LYO smelttabletten stellen migrainepatiënten in staat de migraineaanval te behandelen zonder vloeistof door te slikken. Daardoor kunnen de patiënten hun medicatie eerder innemen als er bijvoorbeeld geen vloeistof beschikbaar is en mogelijke verergering van de gastro-intestinale symptomen door het doorslikken van vloeistof voorkomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt rizatriptan snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de smelttablet is ongeveer 40-45 %, en de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt na ongeveer 1,58 uur bereikt (T_{max}). De tijdsduur nodig om de maximale plasmaconcentratie te bereiken na toediening van rizatriptan als smelttablet is 30-60 minuten langer dan met de gewone tablet.

Effect van voedsel: Het effect van voedsel op de absorptie van rizatriptan uit de smelttablet is niet onderzocht. Voor tabletten rizatriptan wordt de T_{max} ongeveer 1 uur later bereikt als de tabletten na inname van voedsel worden toegediend. Als de smelttablet na een maaltijd wordt toegediend, kan de absorptie van rizatriptan nog verder vertraagd worden.

Distributie

Er is minimale binding (14 %) van rizatriptan aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume bij mannen is ongeveer 140 liter, bij vrouwen 110 liter.

Biotransformatie

Rizatriptan wordt voornamelijk via oxidatieve deaminering door monoamineoxidase-A (MAO-A) in de farmacologisch onwerkzame metabooliet indolazijnzuur omgezet. N-monodesmethyl-rizatriptan, een metabooliet met een soortgelijke werkzaamheid aan die van de moederverbinding bij de 5-HT_{1B/1D}-receptor, wordt in geringe mate gevormd maar draagt niet substantieel bij aan de farmacodynamische werkzaamheid van rizatriptan. De plasmaconcentratie van N-monodesmethyl-rizatriptan is ongeveer 14 % van die van de moederverbinding en wordt met een ongeveer gelijke snelheid geëlimineerd. Andere minder belangrijke metaboolieten zijn onder meer de N-oxide- en de 6-hydroxyverbinding, en het sulfaatconjugaat van de 6-hydroxymetabooliet. Geen van deze metaboolieten is farmacologisch actief. Na orale toediening van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan vertegenwoordigt rizatriptan ongeveer 17 % van de in het plasma circulerende radioactiviteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening neemt de AUC in een doseringsbereik van 10-60 µg/kg bij mannen proportioneel en bij vrouwen bijna proportioneel met de dosis toe. Na orale toediening neemt de AUC in een bereik van 2,5-10 mg bijna proportioneel met de dosis toe. De plasmahalfwaardetijd van rizatriptan is bij mannen en vrouwen ongeveer 2-3 uur. De plasmaklaring van rizatriptan is gemiddeld ongeveer 1000-1500 ml/min bij mannen en

ongeveer 900-1100 ml/min bij vrouwen; ongeveer 20-30 % hiervan is renale klaring. Na een orale dosis van met ^{14}C gemerkt rizatriptan wordt ongeveer 80 % van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden; ongeveer 10 % van de dosis wordt met de feces uitgescheiden. Hieruit blijkt dat de metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden.

Zoals op grond van het first-pass metabolisme kan worden verwacht, wordt ongeveer 14 % van een orale dosis als onveranderd rizatriptan in de urine uitgescheiden terwijl 51 % als indolazijnzuur wordt uitgescheiden. Niet meer dan 1 % wordt als de actieve N-monodesmethylmetabooliet in de urine uitgescheiden.

Er treedt geen van dag tot dag geneesmiddelaccumulatie op in het plasma als rizatriptan wordt toegediend volgens het maximale doseringsschema.

Kenmerken bij de patiënten

De volgende gegevens zijn gebaseerd op studies met de tabletformulering.

Patiënten met een migraineaanval: Een migraineaanval heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rizatriptan.

Geslacht: De AUC van rizatriptan (10 mg oraal) was bij mannen ongeveer 25 % lager dan bij vrouwen, de C_{\max} was 11 % lager, en de T_{\max} trad op ongeveer hetzelfde tijdstip op. Dit klaarblijkelijke farmacokinetische verschil had geen klinische betekenis.

Ouderen: De bij ouderen waargenomen plasmaconcentraties van rizatriptan (leeftijd 65-77 jaar) ingenomen als tablet, kwamen overeen met die welke bij jongeren waren waargenomen.

Pediatrische patiënten: Er is een farmacokinetisch onderzoek verricht met rizatriptan (als smelttablet) bij pediatrische migrainepatiënten van 6 - 17 jaar. De gemiddelde blootstelling na een eenmalige dosis 5 mg rizatriptan smelttablet aan pediatrische patiënten die 20-39 kg wogen, of 10 mg rizatriptan smelttablet aan pediatrische patiënten die ≥ 40 kg wogen, was respectievelijk 15 % lager en 17 % hoger dan de blootstelling na eenmalige toediening van 10 mg rizatriptan smelttablet aan volwassenen. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk.

Leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 5-6): Na orale toediening aan patiënten met een door lichte alcoholcirrose van de lever veroorzaakte leverfunctiestoornis, kwamen de plasmaconcentraties van rizatriptan overeen met die welke bij jonge mannen en vrouwen werden gezien. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pughscore 7) werd een aanzienlijke toename in de AUC (50 %) en C_{\max} (25 %) waargenomen. Farmacokinetische gegevens zijn niet bestudeerd in patiënten met een Child-Pughscore > 7 (ernstige leverfunctiestoornis).

Nierfunctiestoornis: Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-60 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$) was de AUC van rizatriptan niet significant anders dan die bij gezonde personen. Bij hemodialysepatiënten (creatinineklaring < 10 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$) was de AUC voor rizatriptan ongeveer 44 % hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De maximale plasmaconcentratie voor rizatriptan bij patiënten met alle maten van nierfunctiestoornis kwam overeen met die bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsstudies heeft conventioneel onderzoek naar toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, toxische effecten op voortplanting en ontwikkeling, veiligheidsfarmacologie, en farmacokinetiek en metabolisme geen risico's voor mensen aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine, mannitol (E421), glycine, aspartaam (E951), en pepermuntsmaak (bestaande uit pepermuntolie, maltodextrine en dextrine).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC/PVDC-blisterverpakking met één smelttablet in een aluminium zakje. Verpakkingen met 2, 3, 6, 12 of 18 smelttabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Organon Belgium

Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31

B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE197321 (5mg)

BE197312 (10mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Marketing Authorization Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 1998

Datum van laatste verlenging: 11 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2020

Datum van goedkeuring: 01/2021