

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXALT® 10 mg rapidisc tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rizatriptan.....10 mg (14.53 mg rizatriptan benzoat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E951).....3.75 mg

Mannitol (E421).....15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Rapidisc tablet

MAXALT 10 mg rapidisc tablet, bir tarafında modifiye kare çentik bulunan yuvarlak beyaz ıla beyazımtrak renkte, nane aromalı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MAXALT erişkinlerde auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

MAXALT 12 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

MAXALT profilaktik olarak kullanılmamalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde önerilen dozlama:

Erişkinlerde önerilen doz 10 mg'dır.

Yeniden dozlama: İki doz arasında en az 2 saat geçmiş olmalıdır. Bir gün (24 saat) içerisinde 2 dozdan fazla kullanılmamalıdır.

- 24 saat içerisinde baş ağrısının tekrarlaması halinde: Başlangıçtaki atak iyileştikten sonra baş ağrısı tekrarlırsa bir doz daha alınabilir. Yukarıda belirtilen doz limitlerine dikkat edilmelidir.
- Yanıt alınmadığı takdirde: Başlangıçtaki doz etki etmediği takdirde aynı atak için ikinci bir doz almanın etkililiği üzerine yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu nedenle eğer hasta verilen ilk doza yanıt vermezse aynı atak için ikinci bir doz alınmamalıdır.

Klinik çalışmalar bir atağın tedavisine yanıt vermeyen erişkin hastaların, daha sonraki ardışık atakların tedavisine yanıt verebildiğini göstermiştir.

Propranolol alan erişkin hastalar MAXALT kullanmamalıdır (10 mg doz).

12-17 yaş arası pediatrik hastalarda önerilen dozlama:

Dozlama hastanın vücut ağırlığını esas alır. Vücut ağırlığı 40 kg veya daha fazla olan hastalar ise 24 saat içinde MAXALT'ın tekli 10 mg dozunu almalıdır. 40 kg.dan daha düşük vücut ağırlığına sahip olan hastalar MAXALT kullanmamalıdır.

Dozun tekrarlanması: 12-17 yaş arası pediatrik hastalarda 24 saat içerisinde MAXALT'ın birden fazla dozuyla tedavinin etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

12-17 yaş arası pediatrik hastalarda eş zamanlı propranolol kullanımı: Halihazırda propranolol kullanan pediatrik hastalar MAXALT kullanmamalıdır.

Uygulama şekli:

MAXALT oral yolla alınmalı ve dil üstüne koyulmalıdır. İlaç burada çözünerek tükürkle birlikte yutulacaktır. MAXALT'ı bir sıvı ile birlikte almak gerekmez.

MAXALT dış tarafı alüminyum kaplı blisterlerde paketlenmiştir. Hastalar, ilacı kullanma zamanına kadar blisterleri açmamaları konusunda uyarılmalıdır. Blister ambalaj ilaç alma zamanı geldiğinde kuru ellerle açılmalı ve dil üstüne koyulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Orta veya hafif dereceli böbrek yetmezliği ve orta veya hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar MAXALT kullanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

6-17 yaş arası pediatrik hastalarda MAXALT'ın farmakokinetiği, etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiştir.

12-17 yaş arası pediatrik hastalarda rizatriptanın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir.

12-17 yaş arası hastalarda migrenin akut tedavisinde MAXALT 5 mg ve 10 mg'nin etkinliği iyi kontrol edilen, yeterli bir çalışmada ortaya konmuştur. MAXALT'ın dozdan 2 saat sonra ağrıdan kurtulmayı içeren ana etkinlik sonlanım noktasında etkili olduğu saptanmıştır. 6-11 yaş arası alt grupta etkinlikten bağımsız olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, 6-17 yaş arası popülasyonda, dozdan 2 saat sonraki ağrısız dönem plasebo ile karşılaştırıldığında rizatriptan için nominal istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

12-17 yaş arası altgrupta yapılan hem akut hem de uzun dönem klinik çalışmalardaki güvenlilik profili plasebo ile karşılaştırıldığında genellikle benzer bulunmuştur. 6-11 yaş arası altgrupta yapılan akut klinik çalışmada gözlemlenen güvenlilik profili, 12-17 yaş arası alt grup ile uyumludur.

Kontrollü akut tedavi klinik çalışmasında 12-17 yaş arası hastalarda MAXALT tedavisiyle ilişkili olarak en sık meydana gelen istenmeyen olaylar (insidans >%2 ve plasebodan daha fazla) bulantı, yorgunluk ve uyku halidir. 6-11 yaş arası yaş grubunda, %2'den yüksek ve plasebodan daha fazla insidansla görülen istenmeyen olay yorgunluktur.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda MAXALT'ın güvenliliği ve etkililiği sistemik olarak değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Rizatriptan veya 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanımı veya MAO inhibitörleri ile tedavinin bitiminden itibaren iki hafta içerisinde kullanımında (bkz. bölüm 4.5),
- Şiddetli karaciğer veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Önceden serebrovasküler olay (SVO) veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş hastalarda,
- Orta derecede şiddetli veya şiddetli hipertansiyon veya tedavi edilmemiş hafif hipertansiyon hastalarında,
- İskemik kalp hastalıkları (anjina pectoris, miyokart infarktüsü geçmişi veya dokümanite edilmiş gizli iskemi), iskemik kalp hastalığı belirti ve semptomları veya Prinzmetal anjina dahil yerleşmiş koroner arter hastalıklarında,
- İskemik bağırsak hastalığı olan hastalarda,
- Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda,
- Rizatriptanın ergotamin, ergot türevleri (metiserjid dahil) veya diğer 5HT_{1B/1D} reseptör agonistleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MAXALT yalnızca migren tanısı net bir şekilde konulan hastalarda kullanılmalıdır. MAXALT baziler veya hemiplejik migreni olan hastalara uygulanmamalıdır.

MAXALT, serebrovasküler vazokonstriksiyonun zarar verebileceği, potansiyel olarak ciddi olabilecek tıbbi durumlarla (örneğin SVO, ruptur anevrizma) ilişkili "atipik" baş ağrılarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

Rizatriptan göğüs ağrısı ve sıkışması gibi şiddetli olabilecek ve boğazda da görülebilecek geçici semptomlarla ilişkili olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu semptomlar eğer bir iskemik kalp hastalığını düşündürüyorsa ilave doz alınmamalı ve uygun bir değerlendirme yapılmalıdır.

Diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinde olduğu gibi rizatriptan da, tanımlanamamış kalp hastalığı veya koroner arter hastalığı (KAH) riski olan hastalara (örneğin: hipertansiyon, diyabet, sigara içenler veya nikotin destek tedavisi görenler, 40 yaşın üstündeki erkekler, menopoz sonrasındaki kadınlar, dal bloku olan hastalar, ailesinde güçlü KAH geçmişi olan hastalar) bir ilk değerlendirme yapılmadan verilmemelidir. Kardiyak değerlendirmelerde, kardiyak hastalığı olan bütün hastalar saptanamayabilir ve çok nadir vakalarda 5-HT₁ agonistleri uygulandığında altta yatan bir kardiyovasküler hastalık olmadan da ciddi kardiyak durumlar ortaya çıkmıştır. KAH tanısı koyulan hastalara MAXALT verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinin kullanımı koroner vazospazm ile ilişkilendirilmiştir. Nadir durumlarda MAXALT dahil 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinde miyokart iskemisi veya infarktüsü rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri (örn. sumatriptan) MAXALT ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Rizatriptan kullanımından sonra ergotamin tipi ilaçların (örneğin: ergotamin, dihidro-ergotamin, metiserjid) kullanımı için en az 6 saat beklenilmesi önerilir. Ergotamin içeren preparatların uygulanmasından en az 24 saat geçtikten sonra rizatriptan verilmelidir. 16 sağlıklı erkek hastanın dahil olduğu bir klinik çalışmada aditif vazospastik etkiler gözlemlenmemiş olsa da teorik olarak, bu tür aditif etkilerin ortaya çıkması mümkündür (bkz. bölüm 4.3).

Triptanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile birlikte uygulanmasını takiben serotonin sendromu (mental durum değişikliği, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar şiddetli olabilir. Eğer klinik olarak rizatriptan tedavisi ile birlikte SSRI veya SNRI tedavisi uygulaması düşünülüyorsa özellikle tedavinin başlangıcında, doz artımında veya diğer bir serotonerjik ilaç tedavisi eklenmesi durumunda hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Triptanlarla (5-HT_{1B/1D} agonistleri) ve St. John's wort-sarı kantaron-(Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatların birlikte kullanımında istenmeyen etkiler daha yaygın olarak ortaya çıkabilir.

Aralarında rizatriptanın da olduğu triptan grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda anjiyoödem (yüzde ödem, dilde şişme, farinkste ödem) görülebilir. Dilde veya farinkste anjiyoödem görülürse hasta, semptomlar iyileşene kadar doktor kontrolü altında bulundurulmalıdır. Tedavi acilen durdurulmalı ve başka bir ilaç grubuna ait bir ajanla devam edilmelidir.

CYP2D6 substratları alan hastalara rizatriptan uygulanacağına oluşabilecek potansiyel etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı

Baş ağrısı için kullanılan bütün ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı ağrıyı daha da kötüleştirebilir. Eğer böyle bir durum ortaya çıkmışsa veya şüpheleniliyorsa tedaviye son verilmeli ve tıbbi danışmanlık alınmalıdır. Düzenli olarak baş ağrısı ilaçları kullanmalarına rağmen (veya kullanmalarından dolayı) hergün veya sık sık baş ağrısı şikayeti olan hastalarda aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısından şüphelenilmelidir.

Aspartam

Her 10 mg'lık rapidisc tablette 3.75 mg aspartam bulunur. Aspartam fenilalanin içerir. Fenilketonüri hastaları için zararlı olabilir. Fenilketonüri hastaları, fenilalaninin zararlı olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Mannitol

Bu tıbbi ürün her rapidisc tablette 15 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergotamin, (metiserjid dahil) ergot türevleri, diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri:

Rizatriptan ve ergotamin, ergot türevleri (metiserjid dahil) veya diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri (örneğin sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) ile birlikte kullanımında aditif bir etkiye bağlı olarak koroner arter vazokonstriksiyonu ve hipertansif etki riski artar. Bu kombinasyon kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Monoamin oksidaz inhibitörleri:

Rizatriptan prensip olarak monoamin oksidaz 'A' alt tip (MAO-A) yoluyla metabolize olur. Seçici geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri ile birlikte uygulandığında rizatriptan ve aktif metaboliti olan N-monodesmetilin plazma konsantrasyonları artar. Seçici olmayan geri dönüşümlü (örneğin: linezolid) ve geri dönüşümlü olmayan MAO inhibitörleri ile benzer veya daha büyük etki beklenmektedir. Koroner arter vazokonstriksiyonu ve hipertansiyon nöbeti riskinden dolayı MAXALT'ın MAO inhibitörleri alan hastalarda birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Beta-blokörler:

Propranolol ile birlikte uygulandığında rizatriptanın plazma konsantrasyonları artabilir. Hem rizatriptan hem propranololün metabolizmasında MAO-A rol oynadığından bu artış büyük ihtimalle her iki ilacın ilk geçiş metabolik etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Bu etkileşim eğri altındaki alan (EAA) ve C_{maks} 'da %70-80 civarında ortalama artışa yol açar. Propranolol alan hastalar MAXALT kullanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Bir ilaç etkileşim çalışmasında nadolol ve metoprolol, rizatriptanın plazma konsantrasyonunu değiştirmemiştir.

Pediyatrik hastalarda hiçbir şekilde ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Halihazırda propranolol alan pediyatrik hastalarda MAXALT kullanılmamalıdır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve serotonin sendromu:

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve triptanların kullanımını takiben hastalarda serotonin sendromu (mental durum değişikliği, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) ile uyuşan semptomlar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

In vitro çalışmalar, rizatriptanın sitokrom P450 2D6 (CYP 2D6)'yı inhibe ettiğini göstermiştir. Klinik etkileşimle ilgili bilgi mevcut değildir. CYP 2D6 substratlarını kullanan hastalara rizatriptan uygulandığında klinik etkileşim oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Rizatriptanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli kontrollü çalışma mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Rizatriptanın gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmemiştir. Hayvan çalışmaları, terapötik doz seviyelerinin üzerindeki doz seviyelerinde embriyo veya fetus gelişimi, gebeliğin seyri, doğum ve doğum sonrası gelişim açısından zararlı etkileri göstermemektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar her zaman insanlardan alınacak yanıtı öngöremediğinden MAXALT ancak kesinlikle ihtiyaç duyulduğu takdirde gebelikte kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda rizatriptanın yüksek miktarlarda süte geçtiği bildirilmiştir. Anne sıçanlar insanlardaki maksimum seviyeden çok daha fazla sistemik maruz kalıma uğradığında, süttten kesilme öncesinde yavruların vücut ağırlığında çok hafif azalma gözlenir. İnsanlarda bu konuda bilgi mevcut değildir.

Bu nedenle emziren annelere MAXALT uygulanması gerektiğinde özel bir dikkat gösterilmelidir. Tedavinin bitiminden sonra 24 saat boyunca bebekler emzirmeyerek ilaca maruz kalım engellenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

İnsan fertilitesi üzerine etkileri araştırılmamıştır. Hayvan çalışmaları insanlardaki terapötik konsantrasyonların çok üzerindeki (500 kattan fazla) plazma konsantrasyonlarında sadece minimal etkiler olduğunu ortaya koymuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Migren veya MAXALT tedavisi bazı hastalarda uyuklamaya neden olabilir. MAXALT alan bazı hastalarda baş dönmesi de bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar, migren atakları sırasında ya da MAXALT uygulandıktan sonra karmaşık işlevleri yerine getirmedeki yeterliliklerini değerlendirmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bir yıllık kontrollü klinik çalışmalarda MAXALT (tablet ve rapidisc tablet formülasyonu şeklinde) yaklaşık 8630 erişkin hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda yapılan değerlendirmelerde en yaygın görülen yan etkiler baş dönmesi, uyku hali ve halsizlik/bitkinliktir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimlerde raporlanan yan etkiler aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Dezoryantasyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, somnolans, parestezi, baş ağrısı, hipoestezi, zihinsel keskinlikte azalma

Yaygın olmayan: Ataksi, vertigo, disguzi/kötü tat, tremor, senkop

Bilinmiyor: Nöbet, serotonin sendromu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan: Aritmi, EKG anormallikleri, taşikardi

Seyrek: Serebrovasküler olay (bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir), bradikardi
Bilinmiyor : Miyokard iskemisi veya infarktüsü (bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, kızarıklık/sıcak basmaları
Bilinmiyor: Periferik vasküler iskemi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Farinkste rahatsızlık
Yaygın olmayan: Dispne
Seyrek: Hırıltı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, kusma, ishal, dispepsi
Yaygın olmayan: Susuzluk hissi
Bilinmiyor: İskemik kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Flushing
Yaygın olmayan: Pruritus, ürtiker, anjiyoödem (örn; yüzde ödem, dilde şişme, faringeal ödem) (anjiyoödem için aynı zamanda bkz. bölüm 4.4), döküntü, terleme
Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bölgesel ağrı, boyun ağrısı, katılık
Yaygın olmayan: Bölgesel sıkılık, kas zayıflığı, yüzde ağrı, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk, batin veya göğüste ağrı

Pediyatrik Hastalar (12 - 17 yaş arası)

MAXALT rapidisc tabletin güvenliliği 337 hastanın tek bir migren atağını rizatriptan ile tedavi ettikleri plasebo-kontrollü bir klinik çalışmada pediyatrik hastalarda (12- 17 yaş arası) değerlendirilmiştir. Ayrıca, 606 hastanın bir ayda maksimum 8 migren atağını tedavi etmelerine izin verilen 52 haftalık tek kollu, açık etiketli bir çalışmada da MAXALT rapidisc tabletin güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda istenmeyen etkilerin sıklığı ve tipi erişkinlerdekiyle benzerdir. İlave olarak abdominal rahatsızlık %1'den yüksek insidansla bildirilmiştir.

Pediyatrik Hastalar (6 - 11 yaş arası)

MAXALT rapidisc tablet, 125 pediyatrik hastanın tek bir migren atağını rizatriptan ile tedavi ettikleri plasebo-kontrollü bir klinik çalışmada güvenlilik yönünden değerlendirilmiştir. 6-11 yaş grubunda MAXALT rapidisc tabletin dozdan 24 saat ve 14 gün sonraki güvenlilik profili plasebo ile benzer bulunmuştur. Bu çalışmada %1'den yüksek insidansla bildirilen ilave (yetişkinler için bildirilenlerin dışında) hiçbir olay olmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rizatriptan 40 mg (tek bir seferlik tablet dozu olarak veya 2 saatlik aralıkla 2 doz olarak uygulanan) yaklaşık 300 erişkin hasta tarafından iyi tolere edilmiş, en sık görülen ilaçla ilişkili yan etkiler baş dönmesi ve uykululuk hali olmuştur.

12 erişkin hastanın rizatriptan aldığı (dört saat içerisinde verilen) total kümülatif doz 80 mg olduğu bir klinik çalışmada iki hastada senkop ve/veya bradikardi gözlenmiştir. 29 yaşında bir kadın hastada (iki saat aralıkla uygulanan) toplam 80 mg rizatriptan dozundan üç saat sonra kusma, bradikardi ve sersemlik gelişmiştir. Atropine yanıt olarak 3. derecede AV bloğu, diğer semptomların başlangıcından bir saat sonra gözlemlenmiştir. İkinci hasta 25 yaşında erişkin bir erkek olup ağrılı bir venipunktür hemen sonra geçici sersemlik, senkop, inkontinens ve 5 saniyelik sistolik duraklama (ECG monitöründe) gözlenmiştir. Venipunktür, hasta (yaklaşık 4 saat sürede uygulanmış) toplam 80 mg rizatriptan dozu aldıktan iki saat sonra yapılmıştır.

Tedavi edilen 12-17 yaş arası migrenli 606 pediyatrik hastayı içeren uzun süreli, açık etiketli bir pediyatrik çalışmada (bu çocukların 432'si en az 12 ay tedavi almıştır), 151 hasta (%25) 24 saatlik dönemde MAXALT rapidisc tablet iki 10 mg dozunu almıştır. İlaça bağlı istenmeyen olaylar bu hastalardan 3'ünde bildirilmiş ve karın bölgesinde rahatsızlık, yorgunluk ve dispneyi içermektedir. Bu olaylar araştırmacılar tarafından "hafif şiddette" şeklinde tanımlanmıştır.

Ek olarak rizatriptanın farmakolojik verilerine dayanarak doz aşımı halinde hipertansiyon veya daha ciddi kardiyovasküler semptomlar görülebilir.

MAXALT ile doz aşımından şüphelenilen hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon (örneğin: aktif kömürü takiben gastrik lavaj) uygulanması düşünülmelidir. Klinik semptomların görülmesi devam etmese bile elektrokardiyografik izleme en az 12 saat devam ettirilmelidir.

Hemo veya peritoneal diyalizin rizatriptanın serum konsantrasyonlarına olan etkisi bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici serotonin (5HT_{1B/1D}) agonisti

ATC Kodu: N02C C04

Etki mekanizması:

Rizatriptan insan 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörlerine yüksek afinite göstererek seçici olarak bağlanır. 5HT₂, 5HT₃, adrenerjik alfa₁, alfa₂ veya beta; D₁, D₂, dopaminerjik, histaminik H₁, muskarinik veya benzodiazepin reseptörleri üzerinde farmakolojik aktivitesi çok az vardır veya hiç yoktur.

Rizatriptanın migren türü baş ağrısını tedavideki terapötik aktivitesi, bir atak sırasında genişlediği düşünülen ekstraserebral intrakranial kan damarları üzerinde ve onları inerve eden trigeminal duyu sinirleri üzerinde rizatriptanın 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörlerine sağladığı agonist etki ile ilişkilendirilebilir. 5 HT_{1B} ve 5 HT_{1D} reseptörlerinin aktivasyonu, duyarlı dokularda inflamasyonun azalması ve santral trigeminal ağrı sinyal iletiminde azalma ile sonuçlanan ağrıya neden olan intrakranial kan damarlarında konstriksiyon ve nöropeptid salıverilmesinin inhibisyonuna neden olur.

Farmakodinamik etkiler:

Erişkinler

MAXALT rapidisc tabletin migren ataklarının akut tedavisindeki etkililiği, MAXALT tabletler ile benzer dizayn edilmiş iki çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada (n=311) verilen dozdan 2 saat sonra MAXALT rapidisc tablet ile tedavi yapılan hastalarda iyileşme oranları rizatriptan 5 ve 10 mg için yaklaşık %66 iken plasebo grubunda %47 olarak bulunmuştur. Daha büyük bir çalışma grubunda (n=547) verilen dozdan 2 saat sonra MAXALT rapidisc tablet 5 mg ile tedavi yapılan hastalarda iyileşme oranları %59 ve 10 mg ile tedavi yapılan hastalarda %74 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuştur. MAXALT rapidisc tablet aynı zamanda migren nöbetleri ile birlikte görülen hareketsizlik, bulantı, fotofobi, fonofobi de iyileşme meydana getirmiştir. 10 mg'lık doz ile yapılan iki klinik çalışmadan birisinde dozun verilmesini takiben 30 dakika gibi kısa bir sürede ağrının belirgin bir şekilde iyileştiği görülmüştür (bkz. bölüm 5.2).

Oral tabletle yapılan çalışmalara dayanılarak rizatriptan, adet başlangıcından 3 gün önce veya sonra görülen menstrual migrenin tedavisinde etkili bulunmuştur.

Adölesanlar (12-17 yaş)

Yaşları 12 ile 17 arasında değişen pediatrik hastalarda MAXALT rapidisc tabletin etkililiği çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir (n=570). Hasta popülasyonunun NSAİİ'lere ve asetaminofen tedavisine geçmişten beri yanıtız olması şart koşulmuştur. Çalışma için uygun özellikler taşıyan bir migren baş ağrısı yaşayan hastalara ilk önce ağrı başladıktan sonra 30 dakika içerisinde plasebo veya rizatriptan uygulanmıştır. 15 dakikalık plasebo döneminden sonra, plaseboya yanıt vermeyen hastalar tek bir migren atağını plasebo veya rizatriptan ile tedavi etmiştir. Vücut ağırlığına dayalı bir dozlama stratejisi kullanılarak, 20 kg ile <40 kg arası hastalar 5mg rizatriptan ve ≥40 kg hastalar 10mg rizatriptan almıştır.

Bu zenginleştirilmiş popülasyon çalışmasında, tedaviden 2 saat sonra ağrıdan kurtulma olarak tanımlanan birincil etkinlik son noktası (orta derecede veya şiddetli ağrının azalarak ağrı yokluğuna gerilemesi) bakımından aktif tedavi ile plasebo arasında %9'luk bir fark gözlenmiştir (rizatriptan ile %31 ve plasebo ile %22; p=0.025). Ağrı giderimi (orta derecede veya şiddetli ağrının azalarak hafif ağrıya veya ağrı yokluğuna gerilemesi) olarak tanımlanan ikincil son nokta açısından hiçbir anlamlı fark saptanmamıştır.

Çocuklar (6-11 yaş)

MAXALT rapidisc tabletin etkinliği aynı akut plasebo-kontrollü klinik çalışmada (n=200) 6-11 yaş arası pediatrik hastalarda da değerlendirilmiştir. Tedaviden 2 saat sonra ağrısı tamamen dinen hastaların yüzdesi MAXALT rapidisc tablet 5 mg ve 10 mg alan hastalarda plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (%39.8'e karşı %30.4, p=0.269).

MAXALT rapidisc tablet migren hastalarının migren atağını, sıvı yutmak zorunda kalmadan tedavi edilebilmelerini sağlar. Bu da örneğin sıvı olmadığı durumlarda ilacın daha erken alınabilmesini sağlar ve sıvı yutulması ile gastrointestinal semptomların kötüleşmesinin önüne geçilmiş olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Rizatriptan oral uygulanmasını takiben hızlıca ve tamamen absorbe olur. Ortalama oral biyoyararlanım yaklaşık %40-45 ve ortalama plazma pik konsantrasyonunu (C_{maks}) yaklaşık

1.6-2.5 saatte (T_{maks}) erişilir. Rizatriptan rapidisc tabletin uygulanmasını takiben maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, tablete göre 30-60 dakika daha geçtir.

Yiyeceklerin etkisi: Rapidisc tabletlerin emilimine yiyeceklerin etkisi ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Rizatriptan tabletler için tok durumda verildiklerinde T_{maks} 1 saat gecikmiştir. Rapidisc tabletler yemeklerden sonra uygulandığında rizatriptanın emiliminde daha fazla gecikme meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

Rizatriptan plazma proteinlerine minimum olarak bağlanır (%14). Dağılım hacmi erkek hastalarda yaklaşık 140 litre ve kadın hastalarda 110 litredir.

Biyotransformasyon:

Rizatriptanın primer metabolizma yolu monoamin oksidaz A tarafından oksidatif deaminasyon yolu ile farmakolojik olarak aktif olmayan indol asetik asit metabolitine dönüşmesidir. 5-HT_{1B/1D} reseptörleri üzerinden ana bileşiğe aktivite bakımından benzer olan N-monodesmetil-rizatriptan minör derecede oluşur, fakat rizatriptanın farmakodinamik aktivitesi ile belirgin bir şekilde ilişkilendirilemez. N-monodesmetil-rizatriptanın plazma konsantrasyonları anabileşiğin yaklaşık %14'ü olup, benzer oranda elimine olur. Diğer minör metabolitler N-oksit, 6-hidroksi bileşiği, 6-hidroksi metabolitinin sülfat konjugatıdır. Bu minör metabolitlerin hiçbiri farmakolojik olarak aktif değildir. ¹⁴C-işaretli rizatriptanın oral uygulanmasını takiben sirkülasyondaki plazma radyoaktivitesi yaklaşık %17 olarak hesaplanır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben EAA erkeklerde orantısal olarak artarken kadınlarda yaklaşık olarak 10-60 g/kg doz oranında artış kaydeder. Oral uygulamayı takiben EAA yaklaşık olarak 2.5-10 mg doz oranında artış kaydeder. Rizatriptanın erkeklerde ve kadınlarda plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Rizatriptanın plazma klerensi erkeklerde yaklaşık 1000-1500 ml/dk ve kadınlarda 900-1100 ml/dk ve bunun yaklaşık %20-30'u renal klerenstir. ¹⁴C işaretli rizatriptanın oral uygulamasını takiben radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarla atılırken verilen dozun yaklaşık %10'u feçesle atılır. Bu da metabolitlerin primer olarak böbrekler yoluyla atıldığını göstermektedir.

İlk geçiş metabolizmasıyla uyumlu olarak idrarla atılan oral dozun yaklaşık %14'ü rizatriptan olarak değişmeden atılır ve %51'i indol asetik asit metaboliti olarak atılır. İdrarda %1'den fazla aktif N-monodesmetil metaboliti bulunmaz.

Eğer rizatriptan maksimum doz rejimine göre uygulanırsa günden güne plazmada ilaç akümülyasyonu meydana gelmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Aşağıdaki veriler oral tablet formülasyonu ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır.

Migren atağı olan hastalar:

Bir migren atağı rizatriptanın farmakokinetiğini etkilememektedir.

Cinsiyet:

Rizatriptanın EAA 'sı (10 mg oral) kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %25 daha düşüktür, C_{maks} %11 daha düşük iken T_{maks} yaklaşık olarak aynı zamanda gözlemlenir. Bu belirgin farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir.

Yaşlılar:

Tablet uygulanmasını takiben yaşlı hastalarda gözlemlenen rizatriptanın plazma konsantrasyonu (yaklaşık 65 ile 77 yaş arasında), genç erişkinlerde gözlemlenenler ile benzer bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 6 ile 17 arasında değişen migrenli pediyatrik hastalarda rizatriptan (rapidisc tablet formülasyonu şeklinde) ile bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür. 5 mg rizatriptan rapidisc tabletin tek bir dozunun vücut ağırlığı 20-39 kg olan pediyatrik hastalara veya 10 mg rizatriptan rapidisc tabletin tek bir dozunun vücut ağırlığı 40 kg ve daha fazla olan pediyatrik hastalara uygulanmasından sonra ortalama maruz kalımlar, yetişkinlere 10 mg rizatriptan rapidisc tabletin tek bir dozunun uygulanmasından sonra gözlenen maruz kalımdan sırasıyla %15 daha düşük ve %17 daha yüksek bulunmuştur. Bu farkların klinik anlamlılığı belirsizdir.

Karaciğer yetmezliği (Child Pugh Skoru 5-6):

Karaciğerde hafif alkolik siroz olan hastalara oral olarak tablet uygulanmasını takiben rizatriptanın plazma konsantrasyonları genç erkek ve kadın hastalarda birbirine benzer olarak bulunmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği görülen hastalarda (Child Pugh Skoru 7) EAA (%50) ve C_{maks} (%25)'da belirgin bir azalma gözlenir. Child Pugh Skoru >7 (şiddetli karaciğer yetmezliği olan) hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 10-60 ml/dk/1.73m²) rizatriptan tablet uygulamasından sonra EAA değeri sağlıklı kişilerinkinden belirgin olarak farklı değildi. Hemodiyaliz hastalarında (kreatinin klerensi <10 ml/dk/1.73m²) rizatriptan EAA'sı böbrek fonksiyonları normal olanlara göre %44 daha büyüktü. Böbrek yetmezliğinin bütün derecelerinde rizatriptan uygulanan hastaların maksimum plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, reproduktif ve gelişimsel toksisite, güvenlilik farmakolojisi, farmakokinetik ve metabolizma ile ilgili yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanan prelinik bilgilerde insanlar için herhangi bir risk tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin
Mannitol (E421)
Glisin
Aspartam (E951)
Nane aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Alüminyum sađe içerisinde 3 veya 6 rapidisc tablet bulunan alüminyum/PVC/PVDC blister ambalajlarda.

6.6. Beđer tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Telefon : (212) 336 10 00
Faks : (212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

109/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ