

Rizatriptan Sandoz

M R (F)

Sandoz AS

Munsönderfallande tablett 10 mg

(vit till gråvit, rund, platt tablett, märkt med "RZT" på ena sidan och "10" på andra sidan)

Selektiva 5-HT₁-receptoragonister

Aktiv substans:

Rizatriptan

ATC-kod:

N02CC04

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras vid nyinsättning endast för behandling av vuxna patienter med migrän som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform, eller när behandling med sumatriptan i tablettform inte är lämplig.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-11-05.

Indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränanfall med eller utan aura hos vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Samtidig behandling med monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare), eller användning inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt Interaktioner).

Patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Patienter som har haft en cerebrovaskulär händelse (CVA) eller en transitorisk ischemisk attack (TIA-attack).

Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni

Känd kranskärslssjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), tecken och symtom på ischemisk hjärtsjukdom eller spasmangina.

Perifer kärlsjukdom.

Samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotderivat (inklusive metysergid), eller andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Vuxna 18 år och äldre

Rekommenderad dos är 10 mg.

Upprepad dos: Det bör gå minst 2 timmar mellan dosintagen; högst 2 doser får intas under ett dygn.

- **om huvudvärken återkommer inom 24 timmar:** Om huvudvärken har avklingat men senare återkommer, kan ytterligare en dos tas. De ovan beskrivna doseringsbegränsningarna ska iakttas.
- **efter utebliven effekt:** Effekten av en andra dos för behandling av samma anfall, när effekten av den första dosen uteblivit, har inte undersökts i kontrollerade studier. Om patienten inte svarat på den första dosen, ska en andra dos därför inte tas för samma anfall.

Kliniska studier har visat att patienter som inte svarar på behandling av ett anfall kommer troligen att svara på behandling av efterföljande anfall.

Vissa patienter bör få en lägre dos (5 mg) av rizatriptan, speciellt följande grupper:

- patienter som får propranolol. Intag av rizatriptan och propranolol bör separeras med minst 2 timmar (se också avsnitt Interaktioner),
- patienter med mild eller måttlig njurinsufficiens,
- patienter med mild till måttlig leverinsufficiens.

Doserna bör tas med minst två timmars intervall; högst två doser får tas under 1 dygn.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (under 18 år)

Säkerhet och effekt för rizatriptan hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Säkerheten och effekten av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Administreringssätt

Rizatriptan munsönderfallande tabletter ska inte användas profylaktiskt.

Rizatriptan munsönderfallande tabletter behöver inte intas med vätska.

Tabletten ska placeras på tungan, där den löser sig och sväljs med saliven.

De munsönderfallande tabletterna kan användas i situationer när vätska inte finns tillgänglig eller för att undvika illamående och kräkning som kan utlösas av intag av tabletter tillsammans med vätska.

Varningar och försiktighet

Rizatriptan ska endast ges till patienter som entydigt har diagnostiserats med migrän. Rizatriptan ska inte ges till patienter med basilarismigrän eller hemiplegisk migrän.

Rizatriptan ska inte användas för att behandla "atypisk" huvudvärk, dvs. symtom som kan vara förenade med potentiellt allvarliga medicinska tillstånd (t.ex. CVA eller rupturerat aneurysm), där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara farlig.

Efter intag av rizatriptan kan övergående symtom uppträda, såsom bröstsmärtor och en känsla av åtstramning som kan vara intensiv och även omfatta strupen (se avsnitt Biverkningar). När sådana symtom anses indikera ischemisk hjärtsjukdom ska ingen ytterligare dos tas, utan en ändamålsenlig utvärdering bör göras.

I likhet med andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister ska rizatriptan inte utan klinisk bedömning ordineras till patienter hos vilka en icke känd hjärtsjukdom är sannolik eller till patienter med risk för kranskärslsjukdom (t.ex. hypertoniker, diabetiker, rökare eller patienter som använder nikotinsubstitut, män över 40 år, postmenopausala kvinnor, patienter med grenblock och patienter med uttalad hereditet för kranskärslsjukdom). Alla patienter med hjärtsjukdom kanske inte identifieras vid en hjärtundersökning, och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärthändelser inträffat hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom efter behandling med 5-HT₁-agonister. Rizatriptan ska inte ges till patienter med känd kranskärslsjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

5-HT_{1B/1D}-receptoragonister har förknippats med koronar vasospasm. I sällsynta fall har myokard ischemi eller hjärtinfarkt rapporterats i samband med 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister inklusive rizatriptan (se avsnitt Biverkningar).

Andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister (t.ex. sumatriptan) ska inte ges samtidigt med rizatriptan (se också avsnitt Interaktioner).

Minst 6 timmar bör förflyta efter intaget av rizatriptan innan läkemedel av ergotamintyp (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid) ges. Minst 24 timmar bör förflyta efter ett intag av ett ergotaminpreparat innan rizatriptan ges. Även om inga additiva vasospastiska effekter observerades i en klinisk farmakologisk studie där 16 friska män fick rizatriptan peroralt och ergotamin parenteralt är sådana additiva effekter teoretiskt möjliga (se avsnitt Kontraindikationer).

Serotoninsyndrom (innefattande förändrad psykisk status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Dessa reaktioner kan vara svåra. Om samtidig behandling med rizatriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig övervakning av patienten, framför allt under behandlingens inledning, vid dosökning eller vid tillägg av något annat serotonergt läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Vid samtidig användning av triptaner (5-HT_{1B/1D}-agonister) och naturmedel innehållande Johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan biverkningar vara vanligare.

Angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga och svalgödem) kan förekomma hos patienter som behandlas med triptaner, bl.a. rizatriptan. Om angioödem uppträder i tungan eller svalget ska patienten stå under medicinsk övervakning tills symtomen har

avklingat. Behandlingen bör genast avbrytas och ersättas med en aktiv substans från någon annan läkemedelsgrupp.

Risken för interaktion bör övervägas när rizatriptan ges till patienter som tar läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se avsnitt Interaktioner).

Läkemedelsutlöst huvudvärk

Långvarig användning av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan orsaka en förvärrning av huvudvärken. Om detta inträffar eller om man misstänker det, bör läkare rådfrågas och behandlingen avbrytas. Hos patienter som har återkommande eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk bör man misstänka diagnosen läkemedelsutlöst huvudvärk.

Rizatriptan Sandoz innehåller aspartam, natrium och sulfiter

Detta läkemedel innehåller 5,6 mg aspartam per munsönderfallande tablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Detta läkemedel kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller sulfiter, som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Interaktioner

Ergotamin, ergotderivat (inklusive metysergid), andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister:

På grund av en additiv effekt ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotderivat (inklusive metysergid) eller andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister (t.ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risken för vasokonstriktion av kranskärnen och för hypertensiva effekter. Denna kombination är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Monoaminoxidashämmare:

Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminoxidas subtyp A (MAO-A). Koncentrationerna av rizatriptan och dess aktiva N-monodesmetylm metabolit i plasma ökade vid samtidig tillförsel av en selektiv, reversibel MAO-A-hämmare. Liknande eller mer uttalade effekter förväntas med icke-selektiva, reversibla (t.ex. linezolid) och irreversibla MAO-hämmare. På grund av risken för vasokonstriktion av kranskärnen och hypertensiva tillstånd är tillförsel av rizatriptan till patienter som behandlas med MAO-hämmare kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Betablockerare:

Koncentrationerna av rizatriptan i plasma kan öka vid samtidig tillförsel av propranolol. Denna ökning beror högst sannolikt på interaktion i samband med förstapassagemetabolismen av de båda aktiva substanserna, eftersom MAO-A deltar i nedbrytningen av både rizatriptan och propranolol. Denna interaktion leder till en genomsnittlig ökning av AUC och C_{max} på 70-80 procent. Hos patienter som behandlas med propranolol bör rizatriptan i dosen 5 mg användas (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

I en studie av läkemedelsinteraktioner förändrade inte nadolol och metoprolol koncentrationerna av rizatriptan i plasma.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonin syndrom:

Det har förekommit rapporter om patienter med symptom förenliga med serotonin syndrom (innefattande förändrad psykisk status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av SSRI- eller SNRI-preparat och triptaner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

In vitro-studier indikerar att rizatriptan hämmar cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Det finns inga kliniska uppgifter om interaktion. Risken för interaktion bör beaktas när rizatriptan ges till patienter som tar CYP2D6-substrat.

Graviditet

Säkerheten hos rizatriptan vid användning under graviditet hos människa har inte fastställts. Djurstudier tyder ej på skadliga effekter med avseende på embryo- eller fosterutveckling eller dräktighetstid, partus och postnatal utveckling vid dosnivåer som överskrider terapeutiska doser.

Eftersom resultaten från reproduktions- och utvecklingsstudier hos djur inte alltid är överförbara på människa, ska Rizatriptan Sandoz användas under graviditet endast när det är absolut nödvändigt.

Amning

Studier på råttor visade en mycket hög övergång av rizatriptan i mjölk. Övergående, mycket små minskningar av kroppsvikten hos diande råttungar observerades endast när moderdjurets

systemiska exponering betydligt överskred den maximala exponeringsnivån för människa. Men det finns inga uppgifter med avseende på människor.

Därför ska försiktighet iakttas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Exponeringen hos barn bör minimeras genom att modern undviker amning 24 timmar efter behandlingen.

Fertilitet

Effekter på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier kunde endast visa minimala effekter avseende fertilitet vid plasmakoncentrationer vida överstigande terapeutiska koncentrationer i människa (mer än 500-faldig).

Trafik

Migrän eller behandling med rizatriptan kan orsaka dåsighet hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos vissa patienter som får rizatriptan. Patienterna bör därför överväga sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter under migränanfall och efter intag av rizatriptan.

Biverkningar

Rizatriptan (som tablett och munsönderfallande tablett) har studerats hos mer än 8630 vuxna patienter under upp till ett år i kontrollerade kliniska studier. De vanligaste biverkningarna som utvärderats i kliniska studier är yrsel, dåsighet och asteni/trötthet.

Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier och/eller rapporterats efter lansering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket

sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighetsreaktion, anafylaxi/anafylaktoid reaktion

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet

Mindre vanliga: desorientering, nervositet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, dåsighet, parestesi, huvudvärk, hypestesi, nedsatt mental skärpa

Mindre vanliga: ataxi, svindel, dysgeusi/dålig smak i munnen, tremor

Sällsynta: svimning

Ingen känd frekvens: krampanfall, serotonin syndrom

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn

Hjärtat

Vanliga: palpitation

Mindre vanliga: rytmstörning, onormalt elektrokardiogram (EKG)

Sällsynta: cerebrovaskulär händelse (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för kranskärlssjukdom), bradykardi

Ingen känd frekvens: myokardischemi eller infarkt (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för kranskärlssjukdom)

Blodkärl

Mindre vanliga: hypertoni, heta vallningar

Ingen känd frekvens: perifer vaskulär ischemi

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: svalgbesvär

Mindre vanliga: dyspné

Sällsynta: pipande och väsande andning

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, muntorrhet, kräkningar, diarré, dyspepsi

Mindre vanliga: törst

Ingen känd frekvens: ischemisk kolit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: rodnad

Mindre vanliga: klåda, nässelutslag, angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga, svalgödem) (beträffande angioödem se också avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynta: toxisk epidermal nekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: lokal tyngdkänsla, nacksmärta, stelhet

Mindre vanliga: lokal känsla av åtstramning, muskelsvaghet, smärta i ansiktet, muskelsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni/trötthet, buk- eller bröstsmärtor

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdosering

Rizatriptan 40 mg (tillfört antingen som en engångsdos eller som två doser med 2 timmars intervall) tolererades i allmänhet väl hos mer än 300 vuxna patienter; yrsel och dåsighet var de vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna.

I en klinisk farmakologisk studie där 12 vuxna individer fick rizatriptan, totalt en kumulativ dos om 80 mg (given inom fyra timmar), upplevde två av dem svimning och/eller bradykardi. Den ena, en 29-årig kvinna, fick kräkningar, bradykardi och yrsel, som började tre timmar efter det att hon fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på två timmar). AV-block av tredje graden, som svarade på atropin, observerades en timme efter att de andra symtomen börjat. Den andra personen, en 25-årig man, fick övergående yrsel, svimning, inkontinens och en 5 sekunder lång systolisk paus (enligt EKG) omedelbart efter en smärtsam venpunktion. Venpunktionen inträffade två timmar efter att mannen fått totalt 80 mg rizatriptan (fördelat på fyra timmar).

På basis av de farmakologiska egenskaperna hos rizatriptan kan dessutom hypertoni eller andra mer allvarliga kardiovaskulära symtom inträffa vid överdos. Gastrointestinal tömning (såsom ventrikeltömning följt av aktivt kol) bör övervägas hos patienter när man misstänker en överdos av rizatriptan. Den kliniska övervakningen av patienten och EKG-monitoreringen bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom inte observeras.

Effekterna av hemo- eller peritonealdialys på koncentrationerna av rizatriptan i serum är okända.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism:

Rizatriptan binder selektivt och med hög affinitet till de humana 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorerna och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet vid 5-HT₂, 5-HT₃-receptorerna, de adrenerga alfa-1-, alfa-2- eller betareceptorerna, de dopaminerga D₁- eller D₂- eller histaminerga H₁-receptorerna, de muskarina receptorerna eller bensodiazepinreceptorerna.

Den terapeutiska aktiviteten hos rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk kan hänföras till dess agonistiska effekt vid 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorerna på de extracerebrala, intrakraniella blodkärlen, som man tror dilateras under ett anfall, och på de trigeminala sensoriska nervbanorna som innerverar dem.

Aktivering av dessa 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer kan möjligen resultera i konstriktion av smärtframkallande intrakraniella blodkärl och hämning av frisättandet av neuropeptider, vilket leder till minskad inflammation i känsliga vävnader och minskad central smärtsignalöverföring via trigeminus.

Farmakodynamiska effekter:

Vuxna

Effekten av rizatriptan munsönderfallande tabletter för akut behandling av migränanfall fastställdes i fyra randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier med en liknande uppläggning som studierna av rizatriptantabletter. I en studie (n = 311) av patienter som behandlades med rizatriptan munsönderfallande tabletter var andelen som fick lindring två timmar efter doseringen omkring 66 procent i gruppen som fick rizatriptan 5 mg och 10 mg, jämfört med 47 procent i placebogruppen. I en större studie (n = 547) var andelen patienter med lindring efter två timmar omkring 59 procent för rizatriptan 5 mg och 74 procent för 10 mg, jämfört med 28 procent i placebogruppen. Rizatriptan munsönderfallande tabletter lindrade också funktionsnedsättningen, illamåendet, fotofobin och fonofobin som åtföljde migränanfallen. En betydande effekt på smärtlindringen observerades redan 30 minuter efter dosintaget i den ena av de två kliniska prövningarna för dosen 10 mg (se avsnitt Farmakokinetik).

På basis av studier med tabletter som tas via munnen har rizatriptan effekt vid behandling av menstruell migrän, dvs. migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början.

Pediatrik population

Ungdomar (12-17 år)

Effekten av rizatriptan munsönderfallande tabletter utvärderades hos pediatrika patienter (12-17 år) i en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie med parallella grupper

(n=570). Kravet var att patientgruppen historiskt skulle vara "non-responsive" till behandling med NSAID och paracetamol. Patienter med kvalificerande migränhuvudvärk fick initialt placebo eller rizatriptan inom 30 minuter efter symtomdebut. Individer som inte svarade på placebo efter den 15 minuter långa placebo run-inperioden behandlade sedan en migränattack med placebo eller rizatriptan. En viktbaserad doseringsstrategi användes, där patienter som vägde 20 till <40 kg erhöll 5 mg rizatriptan och patienter som vägde >40 kg erhöll 10 mg rizatriptan.

I denna berikade populationsstudie observerades en skillnad på 9% mellan aktiv behandling och placebo för det primära effektmåttet smärtfrihet (minskning från måttlig eller svår smärta till ingen smärta) 2 timmar efter behandling (31% för rizatriptan jämfört med 22% för placebo ($p=0,025$)). Ingen signifikant skillnad förelåg för det sekundära effektmåttet smärtlindring (minskning från måttlig eller svår smärta till lindrig eller ingen smärta).

Barn (6-11 år)

Effekten av rizatriptan munsönderfallande tabletter utvärderades hos pediatrika patienter 6 till 11 år i samma placebokontrollerade akutstudie (n=200). Den procentuella andelen patienter som uppnådde smärtfrihet 2 timmar efter behandling skiljde sig inte statistiskt signifikant mellan patienter som fick rizatriptan munsönderfallande tablett 5 mg och 10 mg jämfört med de som fick placebo (39,8% jämfört med 30,4%, $p=0,269$).

Rizatriptan munsönderfallande tabletter gör att patienten kan behandla sina migränanfall utan att behöva svälja vätska. Detta kan göra det möjligt för patienten att inta sin medicin tidigare, t.ex. när vätska inte finns till hands, och att undvika en möjlig

försämring av de gastrointestinala symtomen genom att svälja vätska.

Farmakokinetik

Absorption

Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för rizatriptan munsönderfallande tabletter är cirka 40–45 procent, och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) nås efter cirka 1,58 timmar ($t_{\max}$). Tiden till maximal plasmakoncentration efter tillförsel av rizatriptan i den munsönderfallande formuleringen är cirka 30–60 minuter längre än med tabletten.

Födans inverkan: Effekten av föda på absorptionen av rizatriptan från de munsönderfallande tabletterna har inte studerats. För rizatriptantabletterna fördröjs $t_{\max}$ med cirka en timme när tabletterna ges efter intag av föda. En ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan kan ske när de munsönderfallande tabletterna intas efter en måltid.

Distribution

Rizatriptan är minimalt bundet (14 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 140 liter hos män och 110 liter hos kvinnor.

Metabolism

Den primära metabolismvägen är oxidativ deaminering via monoaminoxidas A (MAO-A) till en indolättiksyrametabolit som inte är farmakologiskt aktiv. N-monodesmetylrizatriptan, en

metabolit med aktivitet jämförbar med modersubstansen på 5-HT_{1B/1D}-receptorn, bildas i mindre grad men bidrar inte signifikant till den farmakodynamiska effekten hos rizatriptan. Koncentrationerna av N-monodesmetylrizatriptan i plasma är cirka 14 procent av modersubstansens koncentrationer, och metaboliten elimineras med jämförbar hastighet. Andra metaboliter som bildas i mindre utsträckning är N-oxidmetaboliten, 6-hydroximetaboliten och sulfatkonjugatet av 6-hydroximetaboliten. Inga av dessa mindre betydande metaboliter är farmakologiskt aktiva. Efter oral administrering av ¹⁴C-märkt rizatriptan står rizatriptan för ca 17 procent av radioaktiviteten i blodplasma.

Eliminering

Efter intravenös administrering ökar AUC proportionellt hos män och nära proportionellt hos kvinnor inom dosintervallet 10–60 mikrog/kg. Efter oral administrering ökar AUC nära proportionellt inom dosintervallet 2,5–10 mg. Halveringstiden för rizatriptan i plasma hos män och kvinnor är igenomsnitt 2–3 timmar.

Genomsnittligt plasmaclearance av rizatriptan är cirka 1 000–1 500 ml/min hos män och cirka 900–1 100 ml/min hos kvinnor; cirka 20–30 procent av detta är renalt clearance. Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt rizatriptan utsöndras ca 80 procent av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 procent av dosen i faeces. Detta visar att metaboliterna huvudsakligen utsöndras via njurarna.

I överensstämmelse med dess förstapassagemetabolism utsöndras ca 14 procent av en oral dos i urin som oförändrat rizatriptan, medan 51 procent utsöndras som indolättiksyrametaboliten. Endast 1 procent utsöndras i urinen som den aktiva N-monodesmetylm metaboliten.

Om rizatriptan ges enligt maximal dosregim sker ingen ackumulering av den aktiva substansen i plasma från dag till dag.

Särskilda patientgrupper

Följande data baserar sig på studier med rizatriptan-tabletten:

Patienter med migränanfall: Ett migränanfall påverkar inte farmakokinetiken för rizatriptan.

Kön: AUC för rizatriptan (10 mg oralt) var ca 25 procent lägre hos män än hos kvinnor, C_{max} var 11 % lägre och t_{max} inträffade ungefär vid samma tidpunkt. Denna farmakokinetiska skillnad hade inte någon klinisk betydelse.

Äldre: Koncentrationerna av rizatriptan i plasma hos äldre (65–77 år) efter tablettintag liknade dem som observerats hos yngre vuxna.

Pediatrisk population: En farmakokinetikstudie med rizatriptan (som munsönderfallande tablett) utfördes hos pediatrika migränpatienter i åldern 6 till 17 år. Efter administrering av en engångsdos 5 mg rizatriptan munsönderfallande tablett till pediatrika patienter som vägde 20-39 kg eller 10 mg rizatriptan munsönderfallande tablett till pediatrika patienter som vägde >40 kg, var medelvärdet för exponering 15% lägre respektive 17% högre jämfört med exponeringen som observerades efter administrering av en engångsdos 10 mg rizatriptan munsönderfallande tablett till vuxna. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är oklar.

Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5–6): Efter oral administrering av rizatriptan till patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av mild alkoholrelaterad levercirrhos var plasmakoncentrationerna jämförbara med dem som iakttagits hos unga män och kvinnor. En signifikant ökning av AUC (50 %) och $C_{\max}$ (25 %) iakttogs hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 7). Farmakokinetiken har inte studerats hos patienter med Child-Pugh-poäng > 7 (gravt nedsatt leverfunktion).

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–60 ml/min/1,73 m²) skilde sig inte AUC för rizatriptan efter tablettintag signifikant från AUC hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m²) var AUC för rizatriptan cirka 44 procent högre än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala koncentrationen av rizatriptan i plasma hos patienter med alla grader av nedsatt njurfunktion var jämförbar med den hos friska individer.

Prekliniska uppgifter

I gängse prekliniska studier med upprepade doser, studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktions- eller fostertoxicitet, säkerhetsfarmakologi, farmakokinetik och metabolism har det inte uppkommit nåt som skulle tyda på att detta läkemedel orsakar skada för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje munsönderfallande tablett innehåller 10 mg rizatriptan (som bensoat)

Hjälpämnen med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 5,6 mg aspartam och upp till 56 nanogram sulfiter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Kalciumsilikat

Krospovidon, typ A

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Silicifierad mikrokristallin cellulosa

Mannitol (E421)

Aspartam (E951)

Magnesiumstearat

Söt apelsinarom (innehåller gummi arabicum (E414), askorbinsyra (E300), etylbutyrat, maltodextrin, apelsinolja, propylenglykol (E1520), natrium, sulfiter)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för rizatriptan är framtagen av företaget Organon Sweden för Maxalt®, Maxalt® Rapitab®

Miljörisk: Användning av rizatriptan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Rizatriptan bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Rizatriptan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0007 \mu\text{g/l}$$

Where:

A = 4.7 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0% removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201) (Ref. III):

EC₅₀ 72 h (growth rate and yield) > 100 mg/l

NOEC 72 h (growth rate and yield) = 48 mg/l

Crustacean, water flea (*Daphnia magna*) (OECD 211) (Ref. IV):

Chronic toxicity

NOEC 21 d (survival and reproduction) = 110 mg/l; no effects seen at highest concentration tested

Fish, fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) (Ref. V):
Chronic toxicity

NOEC 32 d (reproduction and growth) = 9.6 mg/l; no effects seen at highest concentration tested

PNEC = 960 µg/l (9600 µg/l / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for the fathead minnow and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0014/960 = 1.4 \times 10^{-6}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase “Use of rizatriptan has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Degradability (OECD 308) (Ref. VI)

The biodegradation of [¹⁴C]rizatriptan was studied at a concentration of 1.0 mg/l and a temperature of 20 ± 2 °C for 99 days in two aerobic sediments varying in pH, textural characteristics, organic matter content and microbial content with associated overlying waters. Water/sediment samples from each system were analyzed at 0, 1, 5, 14, 28, 56 and 99 days after dosing.

The untreated flooded sediment samples were equilibrated under aerobic conditions for at least one week. Following equilibration, the water layers of each of the systems were treated with [¹⁴

[¹⁴C]rizatriptan to achieve a final nominal concentration of approximately 1.0 mg/L in the water layer. The aerobic incubation of treated test systems was performed by drawing hydrated air through the headspace of the test vessels for 99 days. Potassium hydroxide (KOH) and ethylene glycol organic volatiles traps were used in flow through aerobic test systems to collect ¹⁴CO₂ and any volatile components that evolved during the study.

At each sampling interval, the sediment samples from each test system were separated into water and sediment fractions. The sediment was then extracted once with acetonitrile:purified reagent water:trifluoroacetic acid (80:20:0.1, v:v:v), once with acetonitrile:purified reagent water:trifluoroacetic acid (80:20:0.5, v:v:v) and once with acetonitrile:purified reagent water:trifluoroacetic acid (80:20:1.0, v:v:v) for a total of three extractions. The third extraction was not conducted on the Day 0 sediment samples since less than 2% of applied radioactivity (% AR) was recovered from the first two extractions. The water and sediment extracts were radioassayed by LSC and then analyzed by high performance liquid chromatography with radiochemical detection (HPLC/RAM) to quantify [¹⁴C]rizatriptan and degradation products in the fractions. Radioactivity in the post extracted solids (sediment bound) was quantified by combustion analysis and the liquid volatile organic traps were radioassayed by LSC.

Results were as follows:

Table 1: Average recovery for the water layer, sediment extractable, bound residues, volatile gases and total test systems at Day 99

PARAMETER	MATERIAL BALANCE, % APPLIED RADIOACTIVITY (AR) AT DAY 99
Water Layer	
Taunton River aerobic test systems	4,1%
Weweantic River aerobic test systems	3,2%
Sediment Extractable	
Taunton River aerobic test systems	24,2%
Weweantic River aerobic test systems	26,8%
Sediment Bound Residues	
Taunton River aerobic test systems	49,2%
Weweantic River aerobic test systems	45,5%
Volatile Gases (% $^{14}\text{CO}_2$ + % VOC)	
Taunton River aerobic test systems	18,2%
Weweantic River aerobic test systems	18,5%
Total	
Taunton River aerobic test systems	95,6%
Weweantic River aerobic test systems	94,1%
Average Recovery^a	Day 0 through 99
	98,7%

PARAMETER	MATERIAL BALANCE, % APPLIED RADIOACTIVITY (AR) AT DAY 99
Taunton River aerobic test systems	
Weweantic River aerobic test systems	97,3%

^a Average recovery calculated from Day 0, 1, 5, 14, 29, 56 and 99

Table 2: Elimination rate of [14C]rizatriptan

ELIMINATION RATE	OBSERVED DT ₅₀ (DAYS)
Water Layer	
Taunton River aerobic test systems	3.0
Weweantic River aerobic test systems	1.9
Total water/sediment	
Taunton River aerobic test systems	8.6
Weweantic River aerobic test systems	5.9

Evidence of primary biodegradation was observed for [¹⁴C]rizatriptan in the aerobic water/sediment test samples. One major region of radioactivity ($\geq 10\%$ AR) was observed at retention time of 8.0 minutes (Met 1) in the sediment extractable phase for both the Taunton and Weweantic River systems. Several minor regions of radioactivity were observed at 8.9 minutes and 9.4

minutes in some of the chromatograms for the Taunton River and Weweantic River test samples. In all cases, these minor peaks represented less than 10% AR in water and sediment extracts and were not considered further.

[¹⁴C]Met 1 was isolated from [¹⁴C]rizatriptan soil metabolism sample using HPLC and then identified using HPLC coupled with radio-detector and MS/MS. Positive and negative Q1MS full scan and negative product ion scan modes were used to generate and differentiate fragments. The proposed structure for unknown [¹⁴C]Met 1 was 2-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl-1H-indol-3-yl)ethanol. Average material balance ranged from 94.1 to 100.5% AR over the course of the 99-day study.

Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The cumulative amount of evolved ¹⁴CO₂ was 18.2% AR for the Taunton River and 18.5% AR for the Weweantic River aerobic test systems at Day 99. Negligible radioactivity (≤0.1% AR) was detected as volatile organic in the aerobic test systems accumulatively at Day 99. The half-life of [¹⁴C]rizatriptan (calculated from linear regression) in the water ranged from 1.9 to 3.0 days for the aerobic test systems. The half-life of [¹⁴C]rizatriptan in the total water/sediment test systems ranged from 5.9 to 8.6 days for the aerobic test systems. The DT₅₀ values for [¹⁴C]rizatriptan were also estimated using CAKE software (non-linear Single First-order kinetics). Based on the kinetics evaluation, the DT₅₀ values ranged from 6.2 to 8.7 days for the aerobic test systems.

Justification of chosen degradation phrase:

The DT_{50} for the total system was <32 d but there is in total >15% parent compound remaining at the end of the study (water + sediment extract); therefore the phrase "The substance is slowly degraded in the environment" is chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref.VII):

$\log K_{ow} = -0.649$ at pH 7 (measured)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$ the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2021 (data 2020)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- III. Smithers Viscient, 2012. "Rizatriptan – 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201," Study No. 359.6510, SV, Wareham, MA, USA, 02 February 2012.
- IV. Smithers Viscient, 2012. "Rizatriptan – Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static-Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211," Study No. 359.6507, SV, Wareham, MA, USA, 29 March 2012.

- V. Smithers Viscient, 2013. "Rizatriptan – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Following OECD Guideline #210," Study No. 359.6508, SV, Wareham, MA, USA, 14 January 2013.
- VI. Smithers Viscient, 2012. "[14C]Rizatriptan – Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308," Study No. 359.6506, SV, Wareham, MA, USA, 15 November 2012.
- VII. Smithers Viscient, 2012. "Rizatriptan - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Shake Flask Method Following OECD Guideline 107," Study No. 359.6504, SV, Wareham, MA, USA, 13 March 2012.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Munsönderfallande tablett 10 mg vit till gråvit, rund, platt tablett, märkt med "RZT" på ena sidan och "10" på andra sidan
18 tablett(er) blister, 120:49, (F)

6 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*