

## Rizatriptan Glenmark

**M R (F)****Glenmark Pharmaceuticals Nordic**

Munsönderfallande tablett 5 mg

(vita till benvita, runda (7,0 mm), platta odragerade tabletter med avfasade kanter, märkta "467" på ena sidan och omärkta på den andra, mentolsmak)

Analgeter, antimigränpreparat, selektiva serotonin-5HT<sub>1</sub>-receptoragonister

**Aktiv substans:**

Rizatriptan

**ATC-kod:**

N02CC04

Läkemedel från Glenmark Pharmaceuticals Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Rizatriptan Glenmark** munsönderfallande tablett 5 mg och 10 mg

**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: 2019-02-01.*

## **Indikationer**

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

Rizatriptan Glenmark ska inte användas profylaktiskt.

## **Kontraindikationer**

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

Samtidig administration av monoaminoxidas (MAO) -hämmare, eller användning inom 2 veckor efter det att behandlingen med MAO-hämmare har avslutats (se Interaktioner).

Rizatriptan Glenmark är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens eller svår njurinsufficiens.

Rizatriptan Glenmark är kontraindicerat hos patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).

Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni.

Känd koronarkärlssjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, anamnes på hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symtom eller tecken på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina.

Perifer vaskulär sjukdom.

Samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller andra 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister. (se Interaktioner).

## Dosering

### *Allmänt*

De munsönderfallande tabletterna behöver inte tas med vätska. Ta den munsönderfallande tabletten från blisterförpackningen med torra händer, och placera tabletten på tungan, där den löses upp och sväljs med saliven.

Rizatriptan finns också tillgängligt som tablett.

Munsönderfallande tablett kan användas i situationer där vätskor inte finns eller för att undvika illamående och kräkningar som kan medfölja sväljande av tabletter med vätska.

### *Föda*

Absorptionen av rizatriptan fördröjs ungefär en timme när det ges tillsammans med föda. Effekten kan därför inträda senare när rizatriptan ges efter intag av föda (se även Farmakokinetik under Absorption).

## 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 avklingat, men senare återkommer kan ytterligare en dos tas. Övan beskrivna doseringsbegränsningar ska iakttas.

*Utebliven effekt:* Effekten av en andra dos för behandling av samma attack, när effekten av första dosen uteblivit, har inte undersökts i kontrollerade studier. Därför ska, om patienten inte svarat på den första dosen, en andra dos inte tas för samma attack.

Kliniska studier har visat, att patienter som inte svarar på behandling av en attack kan svara på behandling av efterföljande attacker.

Vissa patienter bör få den lägre dosen (5 mg) av Rizatriptan Glenmark, speciellt följande patientgrupper

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

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

## **Pediatrisk population**

### *Barn och ungdomar (under 18 år)*

Säkerhet och effekt med rizatriptan till barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns under Farmakodynamik och Farmakokinetik, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

I en placebokontrollerad studie överträffade Rizatriptan Glenmark tabletter (5 mg) effektmässigt inte placebo.

### **Äldre (över 65 år)**

Säkerhet och effekt av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

## **Varningar och försiktighet**

Rizatriptan Glenmark ska endast ges till patienter hos vilka en klar migrändiagnos har fastställts. Rizatriptan Glenmark ska inte ges till patienter med basilarismigrän eller hemiplegisk migrän.

Rizatriptan Glenmark ska inte användas för att behandla "atypisk" huvudvärk, det vill säga huvudvärk som kan vara förknippad med potentiellt allvarliga medicinska tillstånd (t ex cerebrovaskulär sjukdom, aneurysmruptur) där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara skadlig.

Rizatriptanintag kan vara förknippat med övergående symtom såsom bröstsmärtor och åtstramningskänsla som kan vara intensiv

och även inkludera halsen (se Biverkningar). När man misstänker att sådana symtom tyder på ischemisk hjärtsjukdom bör ingen ytterligare dos tas utan lämplig utredning bör genomföras.

Som med andra 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister bör rizatriptan inte ges utan att en klinisk bedömning genomförs till patienter där tidigare icke känd hjärtsjukdom är sannolik eller till patienter med förhöjd risk för kranskärslsjukdom (t.ex. patienter med hypertoni, diabetiker, rökare eller användare av nikotinersättningsmedel, män över 40 år, kvinnor som passerat klimakteriet, patienter med grenblock samt patienter med uttalad hereditet för kranskärslsjukdom). Det är inte säkert att alla patienter med hjärtsjukdom upptäcks vid hjärtundersökning och i väldigt sällsynta fall har allvarliga hjärtsymtom inträffat hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom efter administration av 5-HT<sub>1</sub>-agonister. Rizatriptan Glenmark ska inte ges till patienter med fastställd kranskärslsjukdom (se Kontraindikationer).

5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister har förknippats med koronar vasospasm. I sällsynta fall har myokardischemi eller hjärtinfarkt rapporterats i samband med användande av 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister inklusive Rizatriptan Glenmark (se Biverkningar). Andra 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonisterna, (t.ex. sumatriptan) ska inte användas samtidigt med Rizatriptan Glenmark. (se Interaktioner).

Minst 6 timmar bör förflöta efter rizatriptananvändning innan behandling med läkemedel av ergotamintyp (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid) ges. Minst 24 timmar bör förflöta efter tillförsel av läkemedel som innehåller ergotamin innan rizatriptan ges. Även om additiva vasospastiska effekter inte

observerades i en klinisk farmakologisk studie där 16 friska män fick rizatriptan peroralt och ergotamin parenteralt, är sådana additiva effekter teoretiskt möjliga (se Kontraindikationer).

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

Vid samtidig användning av triptaner (5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonister) och naturmedel innehållande Johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan biverkningar vara vanligare.

Agioödem (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 symptomen har försvunnit. Behandlingen bör genast avbrytas och ersättas med ett ämne som hör till en annan grupp aktiva ämnen.

Fenylketonuri: Patienter med fenylketonuri ska informeras om att fenylalanin kan vara skadligt.

Rizatriptan Glenmark innehåller aspartam (E951) som en fenylalaninkälla. En 5 mg Rizatriptan Glenmark munsönderfallande

tablett innehåller 4 mg aspartam och en 10 mg Rizatriptan  
Glenmark munsönderfallande tablett innehåller 8 mg aspartam.

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

### *Överbehandling av huvudvärk*

Långtidsanvändning av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan orsaka förvärring av huvudvärk. Om detta inträffar eller om man misstänker att detta inträffat bör läkare rådfrågas och behandlingen avbrytas. Hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk kan man misstänka diagnosen överbehandling av huvudvärk.

## **Interaktioner**

*Ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), andra 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister:* På grund av en additiv effekt, ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller andra 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister (t ex sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risken för koronarartär vasokonstriktion och hypertensiva effekter. Denna kombination är kontraindicerad (se Kontraindikationer).

*Monoaminoxidashämmare:* Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminoxidas, subtyp A (MAO-A). Plasmakoncentrationerna av rizatriptan och dess aktiva N-monodesmetylm metabolit 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 koronarartär vasokonstriktion och hypertensiva tillstånd är tillförsel av Rizatriptan Glenmark kontraindicerad till patienter som behandlas med MAO-hämmare (se Kontraindikationer).

*Betareceptorblockerare:* Plasmakoncentrationerna av rizatriptan kan öka vid samtidig tillförsel av propranolol. Denna ökning beror högst sannolikt på interaktion i samband med förstapassagemetabolism av de båda läkemedlen, eftersom MAO-A deltar i metabolismen av både rizatriptan och propranolol. Denna interaktion leder till en genomsnittlig ökning i AUC och  $C_{\max}$  på 70-80 %. Hos patienter som behandlas med propranolol bör Rizatriptan Glenmark i dosen 5 mg användas (se Dosering).

I en interaktionsstudie påverkade inte nadolol eller metoprolol plasmakoncentrationerna av rizatriptan.

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonergt syndrom:* Fall har rapporterats där patienter beskrivs med symtom förenliga med serotonergt syndrom (innefattande förändrad sinnesstämning, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se Varningar och försiktighet).

*In vitro* studier indikerar att rizatriptan hämmar cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Kliniska interaktionsdata finns inte tillgängliga. Risken för interaktion bör övervägas när rizatriptan ges till patienter som tar CYP2D6-substrat.

## **Graviditet**

Säkerheten för rizatriptan vid användning under graviditet har inte fastställts. Djurstudier tyder inte 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 på djur inte alltid är överförbara på människa ska Rizatriptan Glenmark användas under graviditet endast om ett klart behov föreligger.

## **Amning**

Studier på råttor visade mycket hög övergång av rizatriptan i mjölk. Övergående, mycket små minskningar av kroppsvikten hos diande råttungar observerades endast när den systemiska exponeringen av moderjuret var betydligt över den maximala exponeringsnivån hos människa. Humandata föreligger inte.

Därför ska försiktighet iakttas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att undvika amning 24 timmar efter tillförsel.

## **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**

Rizatriptan Glenmark har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Migräntillstånd liksom behandling med Rizatriptan Glenmark kan orsaka somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som behandlats med Rizatriptan Glenmark munsönderfallande tablett. Patienterna bör därför ta ställning till sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såväl under migränattackerna som efter intag av Rizatriptan Glenmark.

## **Biverkningar**

Rizatriptan-preparat (som tabletter och frystorkade tabletter) har studerats hos 8 630 vuxna patienter under upp till ett år i kontrollerade kliniska studier. De vanligaste biverkningarna utvärderade i kliniska studier var yrsel, somnolens och asteni/trötthet. Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier och/eller rapporterats efter godkännandet:

*Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); 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, somnolens, parestesi, huvudvärk, hypestesi, nedsatt mental skärpa

*Mindre vanliga:* ataxi, vertigo, dysgeusi/dålig smak i munnen, tremor, synkope

*Ingen känd frekvens:* kramp, serotonergt syndrom

### ***Ögon***

*Mindre vanliga:* dimsyn

### ***Hjärtat***

*Vanliga:* palpitationer

*Mindre vanliga:* arrytmi, EKG-avvikelser, takykardi.

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

*Ingen känd frekvens:* myokardischemi eller hjärtinfarkt (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för koronar kärlsjukdom)

### ***Blodkärl***

*Mindre vanliga:* hypertoni, värmevallningar

*Ingen känd frekvens:* perifer vaskulär sjukdom

### ***Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum***

*Vanliga:* svalgbesvär

*Mindre vanliga:* dyspné

*Sällsynta:* väsande andning

### ***Magtarmkanalen***

*Vanliga:* illamående, muntorrhet, kräkningar, diarré, dyspepsi

*Mindre vanliga:* törst

*Ingen känd frekvens:* ulcerös kolit

### ***Hud och subkutan vävnad***

*Vanliga:* rodnad

*Mindre vanliga:* klåda, urtikaria, angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga och svalgödem), (avseende angioödem, se även Varningar och försiktighet), utslag, svettning

*Ingen känd frekvens:* toxisk epidermal nekrolys

### ***Muskuloskeletala systemet och bindväv***

*Vanliga:* lokal tyngdkänsla, nacksmärta, stelhet

*Mindre vanliga:* lokal åtstramningskänsla, muskelsvaghet, ansiktssmärta, myalgi

### ***Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället***

*Vanliga:* asteni/orkeslöshet, 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](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Rizatriptan 40 mg (givet antingen som en engångsdos eller som två doser med 2 timmars intervall) tolererades vanligen hos mer än 300 vuxna patienter. Yrsel och somnolens var de vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna.

I en klinisk farmakologisk studie där 12 vuxna individer fick rizatriptan till en total kumulativ dos på 80 mg (given inom fyra timmar), upplevde två av dem synkope och/eller bradykardi. En försöksperson, en 29-årig kvinna, fick kräkningar, bradykardi och yrsel, som uppkom tre timmar efter det att hon fått totalt 80 mg rizatriptan (givet över två timmar). AV-block III, som svarade på atropin, observerades en timme efter att de andra symtomen uppträdde. Den andra personen, en 25-årig man, upplevde övergående yrsel, synkope, inkontinens samt en 5 sekunder lång systolisk paus (enligt EKG) omedelbart efter en smärtsam venpunktion. Venpunktionen inträffade två timmar efter det att patienten fått totalt 80 mg rizatriptan (givet över fyra timmar). Baserat på de farmakologiska egenskaperna hos rizatriptan kan dessutom hypertoni eller andra, allvarligare kardiovaskulära symtom uppstå efter överdosering. Gastrointestinal tömning (såsom ventrikeltömning följt av aktivt kol) bör övervägas hos patienter när man misstänker en överdos med Rizatriptan Glenmark munsönderfallande tablett. Klinisk övervakning av

patienten samt EKG-monitorering bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom inte observeras. Effekterna av hemo- eller peritonealdialys på plasmakoncentrationerna av rizatriptan är okända.

## Farmakodynamik

*Verkningsmekanism:* selektiva serotonin 5HT<sub>1B/1D</sub> receptoragonister

Rizatriptan binder selektivt och med hög affinitet till 5-HT<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, adrenerga alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- eller beta-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, dopaminerga, histaminerga H<sub>1</sub>-, muskarina eller benzodiazepinreceptorer.

Den terapeutiska effekten av rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk skulle kunna hänföras till dess agonistiska effekt på 5-HT<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer vid de extracerebrala, intrakraniella blodkärlen som man tror dilateras under en attack och de sensoriska trigeminus nervbanor som innerverar dem. Aktivering av dessa 5-HT<sub>1B</sub> och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer kan möjligen resultera i konstriktion av smärtgenererande intrakraniella blodkärl och hämning av frisättandet av neuropeptider som leder till minskad inflammation i känsliga vävnader samt minskad central smärtsignalöverföring via trigeminus.

### *Farmakodynamiska effekter*

#### *Vuxna*

Effekten av Rizatriptan Glenmark i akut behandling av migränattacker studerades i två randomiserade

placebokontrollerade multicenterstudier, som till sin design var liknande de för rizatriptan-tabletter. I en studie (n=311) uppnåddes för rizatriptan 5 mg och 10 mg lindring två timmar efter dos hos ca 66 % av patienter som behandlades med rizatriptan, jämfört med 47 % i placebogrupper. I en större studie (n=547) uppnåddes två timmar efter dos lindring för 59 % hos patienter som behandlades med 5 mg rizatriptan och 74 % efter 10 mg, jämfört med 28 % i placebogrupper. Rizatriptan reducerade funktionsnedsättningen och lindrade illamående, fotofobi och fonofobi som associeras med migränanfall. En signifikant effekt på smärtlindring noterades så tidigt som 30 minuter efter dosering i en av de två kliniska studierna för 10 mg dosen (se Farmakokinetik under *Absorption*).

Baserat på studier med den orala tabletten förblir rizatriptan effektivt vid behandling av menstruellt relaterad migrän, dvs. migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början. Rizatriptan Glenmark munsönderfallande tablett gör det möjligt för patienter att behandla sin migrän utan att svälja vätska. Detta tillåter patienter att ta sitt läkemedel tidigare, till exempel när vätskor in står att få och att undvika att eventuella GI-symtom förvärras genom att svälja vätskor.

### *Ungdomar (12-17 år)*

Effekten av rizatriptan som frystorkad tablett hos pediatrika patienter (12 till 17 år) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie vid flera center (n=570). I patientpopulationen ingick enbart patienter som tidigare inte hade svarat på behandling med NSAID och paracetamol. Patienter som uppfyllde kravet på migränhuvudvärk tog inledningsvis placebo eller rizatriptan inom 30 minuter efter symptomdebut. Efter en placebo-run-in-period på 15 minuter

behandlade patienter som inte svarade på placebo en enstaka migränattack med placebo eller rizatriptan. Med hjälp av en viktbaserad doseringsstrategi fick patienter som vägde 20 kg till <40 kg 5 mg rizatriptan och patienter som vägde  $\geq 40$  kg fick 10 mg rizatriptan.

I denna utökade populationsstudie sågs 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 % med rizatriptan jämfört med 22 % för placebo [ $p=0,025$ ]). Ingen signifikant skillnad för det sekundära effektmåttet smärtfrihet (minskning från måttlig eller svår smärta till ingen smärta) påvisades.

### *Barn (6–11 år)*

Effekten av rizatriptan som frystorkad tablett utvärderades också hos pediatrika patienter i åldern 6 till 11 år i samma placebokontrollerade akuta kliniska prövning ( $n=200$ ).

Procentandelen patienter som blev smärfria 2 timmar efter behandling skiljde sig inte statistiskt signifikant mellan patienter som fick rizatriptan som frystorkad tablett 5 och 10 mg och de som fick placebo (39,8 % jämfört med 30,4 %,  $p=0,269$ ).

## **Farmakokinetik**

### ***Absorption***

Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering.

Den orala biotillgängligheten för den munsönderfallande tabletten är i genomsnitt cirka 40–45 % och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) nåddes efter cirka 1,58 timme ( $T_{\max}$ ).

). Tiden till maximal plasmakoncentration efter administrering av rizatriptan som detta munsönderfallande preparat fördröjs med 30–60 minuter i förhållande till tabletten.

*Effekt av föda:* Födans effekt på absorptionen av rizatriptan i det munsönderfallande preparatet har inte studerats. För rizatriptan-tabletter fördröjs  $T_{\max}$  med cirka 1 timme när tabletterna tas i samband med föda. En ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan sker då den sönderfallande tabletten ges efter måltider (se Dosering).

### ***Distribution***

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

### ***Metabolism***

Rizatriptans primära metabolismväg är genom 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<sub>1B/1D</sub>-receptorerna, bildas i mindre grad, men bidrar inte signifikant till den farmakodynamiska effekten hos rizatriptan. Plasmakoncentrationer av N-monodesmetylrizatriptan är cirka 14 % av modersubstansens och den och det elimineras med jämförbar hastighet. Andra metaboliter som bildas i mindre utsträckning är N-oxid, 6-hydroximetabolit och sulfatkonjugat av 6-hydroximetaboliten.

Inga av dessa mindre metaboliter är farmakologiskt aktiva. Efter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -märkt rizatriptan står rizatriptan för ca 17 % av radioaktiviteten i plasma.

### ***Eliminering***

Efter intravenös administrering ökar AUC proportionellt hos män, och i det närmaste proportionellt hos kvinnor i dosintervallet 10–60 µg/kg. Efter oral administrering ökar AUC nära proportionellt i dosintervallet 2,5–10 mg. Halveringstiden för rizatriptan i plasma hos män och kvinnor är i genomsnitt 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 % av detta är renalt clearance. Efter en oral dos av  $^{14}\text{C}$ -märkt rizatriptan utsöndras ca 80 % av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 % av dosen via faeces. Detta visar att metaboliterna huvudsakligen utsöndras via njurarna.

I överensstämmelse med dess förstapassagemetabolism utsöndras ca 14 % av en oral dos i urin som oförändrat rizatriptan medan 51 % utsöndras som indolättiksyrametabolit. Mindre än 1 % utsöndras i urinen som den aktiva N-monodesmetylm metaboliten.

Om rizatriptan ges enligt maximal dosregim sker ingen ackumulering i plasma från dag till dag.

### ***Patientfaktorer***

Följande data är baserade på studier med orala tabletter.

*Patienter med en migränattack:* En migränattack påverkar inte farmakokinetiken för rizatriptan.

*Kön:* AUC för rizatriptan (10 mg oralt) var ca 25 % lägre hos män jämfört med kvinnor,  $C_{\max}$  var 11 % lägre och  $T_{\max}$  inträffade ungefär vid samma tidpunkt. Dessa farmakokinetiska skillnader hade inte någon klinisk betydelse.

*Äldre personer:* Plasmakoncentrationer av rizatriptan hos äldre (65–77 år) efter administrering av tablett liknade de som observerats hos yngre vuxna.

*Pediatrika patienter:* En farmakokinetisk studie av rizatriptan (som frystorkad tablett) genomfördes med pediatrika patienter med migrän i åldern 6 till 17 år. Den genomsnittliga exponeringen efter administrering av en engångsdos på 5 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde 20–39 kg eller 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde  $\geq 40$  kg var 15 % lägre respektive 17 % högre jämfört med exponeringen som sågs efter administrering av en engångsdos på 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till vuxna. Den kliniska relevansen för dessa skillnader är oklar.

*Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 5-6):* Efter oral administrering av rizatriptan till patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av mild alkoholrelaterad levercirrhos var plasmakoncentrationerna likvärdiga med dem som setts hos unga män och kvinnor. En signifikant ökning av AUC (50 %) och  $C_{\max}$  (25 %) iaktogs hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 7). Farmakokinetiken har inte studerats hos patienter med Child-Pugh's score  $> 7$  (gravt nedsatt leverfunktion).  
*Nedsatt njurfunktion:* Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) skilde sig inte AUC för

rizatriptan signifikant från den hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var AUC för rizatriptan cirka 44 % större än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen hos patienter med alla grader av nedsatt njurfunktion var jämförbar med den hos friska individer.

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En 5 mg munsönderfallande tablett innehåller 7,265 mg rizatriptanbensoat (motsvarande 5 mg rizatriptan), aspartam (E951) 4 mg, mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460a), krospovidon typ A, magnesiumstearat (E572), kolloidal kiseldioxid, mentolsmakämne (innehåller naturliga smakämnen och modifierad stärkelse E1450).

En 10 mg munsönderfallande tablett innehåller 14,53 mg rizatriptanbensoat (motsvarande 10 mg rizatriptan), aspartam (E951) 8 mg, mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460a), krospovidon typ A, magnesiumstearat (E572), kolloidal kiseldioxid, mentolsmakämne (innehåller naturliga smakämnen och modifierad stärkelse E1450).

## **Blandbarhet**

Inte 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):

EC<sub>50</sub> 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 ≤ 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 [ $^{14}\text{C}$ ]rizatriptan was studied at a concentration of 1.0 mg/l and a temperature of  $20 \pm 2$  °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 [ $^{14}\text{C}$ ]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  $^{14}\text{CO}_2$  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 [ $^{14}\text{C}$ ]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 |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Water Layer</b>                   |                                                          |
| Taunton River aerobic test systems   | 4,1%                                                     |
| Weweantic River aerobic test systems | 3,2%                                                     |
| <b>Sediment Extractable</b>          |                                                          |
| Taunton River aerobic test systems   | 24,2%                                                    |
| Weweantic River aerobic test systems | 26,8%                                                    |
| <b>Sediment Bound Residues</b>       |                                                          |
| Taunton River aerobic test systems   | 49,2%                                                    |
| Weweantic River aerobic test systems | 45,5%                                                    |

| PARAMETER                                                       | MATERIAL BALANCE, % APPLIED<br>RADIOACTIVITY (AR) AT DAY 99 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Volatile Gases (% <math>^{14}\text{CO}_2</math> + % VOC)</b> |                                                             |
| Taunton River aerobic test systems                              | 18,2%                                                       |
| Weweantic River aerobic test systems                            | 18,5%                                                       |
| <b>Total</b>                                                    |                                                             |
| Taunton River aerobic test systems                              | 95,6%                                                       |
| Weweantic River aerobic test systems                            | 94,1%                                                       |
| <b>Average Recovery<sup>a</sup></b>                             | <b>Day 0 through 99</b>                                     |
| Taunton River aerobic test systems                              | 98,7%                                                       |
| Weweantic River aerobic test systems                            | 97,3%                                                       |

<sup>a</sup> Average recovery calculated from Day 0, 1, 5, 14, 29, 56 and 99

Table 2: Elimination rate of [14C]rizatriptan

| ELIMINATION RATE                     | OBSERVED DT <sub>50</sub> (DAYS) |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Water Layer</b>                   |                                  |
| Taunton River aerobic test systems   | 3.0                              |
| Weweantic River aerobic test systems | 1.9                              |
| <b>Total water/sediment</b>          |                                  |
|                                      | 8.6                              |

| ELIMINATION RATE                     | OBSERVED DT <sub>50</sub> (DAYS) |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Taunton River aerobic test systems   |                                  |
| Weweantic River aerobic test systems | 5.9                              |

Evidence of primary biodegradation was observed for [<sup>14</sup>C]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.

[<sup>14</sup>C]Met 1 was isolated from [<sup>14</sup>C]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 [<sup>14</sup>C]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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> was 18.2% AR for the

Taunton River and 18.5% AR for the Weweantic River aerobic test systems at Day 99. Negligible radioactivity ( $\leq 0.1\%$  AR) was detected as volatile organic in the aerobic test systems accumulatively at Day 99. The half-life of [ $^{14}\text{C}$ ]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 [ $^{14}\text{C}$ ]rizatriptan in the total water/sediment test systems ranged from 5.9 to 8.6 days for the aerobic test systems. The  $\text{DT}_{50}$  values for [ $^{14}\text{C}$ ]rizatriptan were also estimated using CAKE software (non-linear Single First-order kinetics). Based on the kinetics evaluation, the  $\text{DT}_{50}$  values ranged from 6.2 to 8.7 days for the aerobic test systems.

*Justification of chosen degradation phrase:*

The  $\text{DT}_{50}$  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):*

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

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\text{log } K_{ow} < 4$  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](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**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

### **Munsönderfallande tablett**

5 mg munsönderfallande tabletter är vita till benvita, runda, platta odragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med "467" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

10 mg munsönderfallande tabletter är vita till benvita, runda, platta odragerade tabletter med avfasade kanter, märkta med "468" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

## **Förpackningsinformation**

*Munsönderfallande tablett 5 mg* (vita till benvita, runda (7,0 mm), platta odragerade tabletter med avfasade kanter, märkta "467" på ena sidan och omärkta på den andra, mentolsmak)

6 tablett(er) blister, 79:52, (F)

18 tablett(er) blister, 459:98, (F)

*Munsönderfallande tablett 10 mg* (vita till benvita, runda (9,2 mm), platta odragerade tabletter med avfasade kanter, märkta "468" på ena sidan och omärkta på den andra, mentolsmak)

6 tablett(er) blister, 97:42, (F)

18 tablett(er) blister, 284:50, (F)