Rizasmelt

MR℞(F)

STADA Nordic

Munsönderfallande tablett 5 mg
(Runda, platta, vita till benvita tabletter med 8 mm diameter med avfasade kanter)

Selektiva 5HT-1-receptoragonister

Aktiv substans:
Rizatriptan

ATC-kod:
N02CC04

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Rizasmelt 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: 2021-04-09.

Indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura.
Rizasmelt ska inte användas profylaktiskt.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot rizatriptan, mentol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt ’Innehåll’.
- Samtidig användning av monoaminooxidashämmare (MAO-hämmare) eller användning inom två veckor efter det att behandling med MAO-hämmare har avslutats (se avsnitt ’Interaktioner’)
- Rizatriptan är kontraindicerat hos patienter med svår lever- eller svår njurinsufficiens.

- Rizatriptan är kontraindicerat hos patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker.
- Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni.
- Fastställd kranskärlssjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), symtom på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina.
- Perifer kärlsjukdom.
- Samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) eller andra 5-$HT_{1B/1D}$ receptoragonister (se avsnitt ’Interaktioner’).

Dosering

Dosering

Vuxna över 18 år
Rekommenderad dos är 10 mg.

Upprepad dos
Det bör gå minst två timmar mellan dosintagen. Högst 2 doser får tas under ett dygn.

- Om huvudvärken återkommer inom 24 timmar: om huvudvärken återkommer efter att attacken har lindrats kan en till dos tas. Doseringsbegränsningarna ovan ska iakttas.
- Vid utebliven effekt: effekten av en andra dos för behandling av samma attack, när första dosen inte gav effekt har inte undersökts i kontrollerade studier. Om patienten inte svarar på första dosen bör därför inte en andra dos tas under samma attack.

Kliniska studier har visat att patienter som inte svarar på behandling vid en attack ändå har god chans att svara på behandling av efterföljande attacker.

Särskilda patientgrupper
Vissa patienter bör få den lägre rizatriptandosen (5 mg), särskilt följande patientgrupper:

- Patienter som behandlas med propranolol. Intag av rizatriptan och propranolol bör separeras med minst 2 timmar (se avsnitt ’Interaktioner’).
- Patienter med mild till måttlig njurinsufficiens.
- Patienter med mild till måttlig leverinsufficiens.

Doserna bör ges med minst 2 timmars mellanrum, högst två doser bör tas under ett dygn.

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

Pediatriska patienter
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.

Administreringssätt

Ingen vätska behövs när man tar munsönderfallande tabletter. Tabletten löser upp sig på tungan och sväljs ned med saliven. Denna formulering är lämplig vid situationer där ingen vätska finns tillgänglig, eller för att undvika illamående och kräkning som kan orsakas av tablettintag. Dock kan absorptionen av rizatriptan från munsönderfallande tabletter vara fördröjd, vilket gör att effekten fördröjs.

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 avsnitt ’Farmakokinetik’, absorption).

Varningar och försiktighet

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

Rizatriptan bör 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 avsnitt ’Biverkningar’). När man misstänker att sådana symtom tyder på ischemisk hjärtsjukdom bör ingen ytterligare dos tas utan lämplig utredning bör genomföras.

Rizatriptan bör, i likhet med andra 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonister, inte ges utan att en klinisk bedömning genomförs till patienter där tidigare icke känd hjärtsjukdom är sannolik eller till patienter med förhöjd risk för kranskärlssjukdom (t.ex. patienter med hypertoni, diabetiker, rökare eller användare av nikotinersättningsmedel, män över 40 år, postmenopausala kvinnor, patienter med grenblock samt patienter med uttalad hereditet för kranskärlssjukdom). Det är inte säkert att alla patienter med hjärtsjukdom upptäcks vid hjärtundersökning och i väldigt sällsynta fall har allvarliga hjärtbiverkningar uppkommit hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom när de har fått 5 HT_1 agonister. Rizatriptan ska inte ges till patienter med fastställd kranskärlssjukdom (se avsnitt ’Kontraindikationer’).

5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonister har förknippats med koronar vasospasm. I sällsynta fall har myokardischemi eller hjärtinfarkt rapporterats vid användning av 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 avsnitt ’Interaktioner’).

Efter rizatriptananvändning bör det gå minst 6 timmar innan läkemedel av ergotamintyp ges (t ex ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid). Efter att ergotamininnehållande medel har administrerats bör det gå 24 timmar 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 avsnitt ’Kontraindikationer’).

Serotonergt syndrom (innefattande förändrad sinnesstämning, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter 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 behandlingsstart, vid dosökning eller vid tillägg av ett annat serotonergt läkemedel (se avsnitt ’Interaktioner’).

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

Angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga eller svalgödem) kan förekomma hos patienter som behandlas med triptaner, inklusive rizatriptan. Om angioödem i tunga eller svalg uppträder bör patienten ställas under medicinsk övervakning tills symtomen har försvunnit. Behandlingen bör genast sättas ut och erättas av ett medel där den aktiva substansen tillhör en annan läkemedelsgrupp.

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

Huvudvärk vid överanvändning av läkemedel
Användning av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk under för lång tid kan förvärra huvudvärken. Om detta sker eller misstänks bör läkare rådfrågas och behandlingen bör avbrytas. Hos patienter som har ofta återkommande eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk bör man misstänka överanvändningshuvudvärk.

Hjälpämne
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) och andra 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonister

På grund av additiv effekt ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) eller andra 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonister (t.ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risken för vasokonstriktion i kranskärlen och hypertensiva effekter. Denna kombination är kontraindicerad (se avsnitt ’Kontraindikationer’).

Monoaminooxidashämmare
Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminooxidas subtyp A (MAO-A). Plasmakoncentrationerna för rizatriptan och dess aktiva N-desmetylmetabolit var förhöjda vid samtidig tillförsel av en selektiv reversibel MAO-A-hämmare. Liknande eller större effekter förväntas för icke-selektiva reversibla (t.ex. linezolid) och irreversibla MAO-hämmare. På grund av risken för vasokonstriktion av koronarartärerna och hypertensiva tillstånd är rizatriptanadministrering kontraindicerad hos patienter som tar MAO-hämmare (se avsnitt ’Kontraindikationer’).

Betablockerare
Plasmakoncentrationerna av rizatriptan kan öka vid samtidig administrering av propranolol. Denna ökning beror troligen på interaktion mellan de båda aktiva substanserna i samband med förstapassagemetabolismen eftersom MAO-A bidrar till metaboliseringen av både rizatriptan och propanolol. Denna interaktion leder till ökningar i AUC och C_{max} på i genomsnitt 70 – 80 %. Till patienter som tar propranolol bör rizatriptan ges i dosen 5 mg (se avsnitt ’Dosering’).

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

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonergt syndrom
Fall har rapporterats där patienter beskrivs med symtom som skulle kunna vara serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har använts tillsammans med triptaner (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

In vitro-studier tyder på att rizatriptan hämmar cytokrom P450 2D6 (CYP 2D6). Kliniska interaktionsdata finns ej tillgängliga. Interaktionsrisken bör övervägas om rizatriptan ges till patienter som använder CYP 2D6-substrat.

Graviditet

Säkerheten för rizatriptan vid användning under graviditet har ej fastställts. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter, med avseende på embryonal- eller fosterutveckling, dräktighetsförloppet, förlossning eller postnatal utveckling, vid dosnivåer som är högre än de terapeutiska dosnivåerna.

Eftersom resultaten från reproduktions- och utvecklingsstudier på djur inte alltid är överförbara till människa bör rizatriptan endast användas under graviditet om ett klart behov föreligger.

Amning

Studier på råttor påvisade en mycket hög överföring av rizatriptan i mjölk. Mycket små, övergående minskningar i kroppsvikt sågs hos diande råttungar när modern exponerades för systemiska nivåer betydligt högre än den maximala exponeringsnivån hos människa. Humandata finns inte.

Försiktighet bör därför iakttas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att amning undviks i 24 timmar efter behandling.

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 somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som hade fått rizatriptan. Patienterna bör därför själva ta ställning till sin förmåga att utföra komplexa uppgifter både under migränattacker och efter intag av rizatriptan.

Biverkningar

Rizatriptan (i tablett- eller frystorkad tablettformulering) 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/orkeslöshet. Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier och/eller rapporterats efter godkännandet:
Mycket vanliga (≥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
Mindre vanliga: desorientering, sömnlöshet, nervositet.

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga: yrsel, somnolens, parestesi, huvudvärk, hypestesi, nedsatt mental skärpa, tremor.
Mindre vanliga: ataxi, vertigo, dysgeusi/dålig smak i munnen.
Sällsynta: syncope.
Ingen känd frekvens: krampanfall, serotonergt syndrom.

Ögon
Mindre vanliga: dimsyn.

Hjärtat
Vanliga: palpitation, takykardi.
Mindre vanliga: arytmi, EKG-avvikelser.
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
Vanliga: värmevallningar.
Mindre vanliga: hypertoni.
Ingen känd frekvens: perifer vaskulär ischemi.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Vanliga: svalgbesvär, dyspné.
Sällsynta: väsande andning.

Magtarmkanalen
Vanliga: illamående, muntorrhet, kräkningar, diarré.
Mindre vanliga: törst, dyspepsi.
Ingen känd frekvens: ischemisk kolit.

Hud och subkutan vävnad
Vanliga: rodnad, svettning.
Mindre vanliga: klåda, urtikaria, angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga, svalgödem), (rörande angioödem se även avsnitt ’Varningar och försiktighet’), utslag.
Ingen känd frekvens: toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanliga: lokal tyngdkänsla.
Mindre vanliga: nacksmärta, lokal åtstramningskänsla, stelhet, 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. 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 vanligen väl hos mer än 300 vuxna patienter; yrsel och somnolens var de vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna.

I en klinisk farmakologisk studie där 12 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 mannen 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. Klinisk övervakning av patienten samt EKG-monitorering bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom ej observeras.

Effekterna av hemo- eller peritonealdialys på plasmakoncentrationerna av rizatriptan är okända.

Farmakodynamik

Rizatriptan binder selektivt och med hög affinitet, till humana 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på 5-HT_2-, 5-HT_3-, adrenerga $alfa_1$-, $alfa_2$- eller beta-, D_1-, D_2-, dopaminerga, histaminerga H_1-, muskarina eller benzodiazepinreceptorer.

Den terapeutiska effekten av rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk kan eventuellt hänföras till dess agonistiska effekt på 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer vid de extracerebrala intrakraniella blodkärl som man tror dilateras under en attack och vid de sensoriska trigeminusnervbanor som innerverar dem. Aktivering av dessa 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer kan eventuellt leda till konstriktion av smärtgenererande intrakraniella blodkärl och hämning av frisättandet av neuropeptider, vilket i sin tur ger minskad inflammation i känsliga vävnader samt minskad central smärtsignalöverföring via trigeminus.

Farmakodynamiska effekter

Vuxna
Effekten av rizatriptan munsönderfallande tabletter vid akut behandling av migränattacker fastställdes i två randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier, vars design liknade studierna för rizatriptan tabletter. I en studie (n=311), var effektsvaret 2 timmar efter behandling hos patienter behandlade med rizatriptan munsönderfallande tabletter ca 66 % för rizatriptan 5 mg och 10 mg, jämfört med 47 % i

placebogruppen. I en större studie (n=547) var effektsvaret 2 timmar efter behandling 59 % hos patienter behandlade med rizatriptan 5 mg munsönderfallande tabletter, samt 74 % efter behandling med 10 mg, jämfört med 28 % i placebogruppen. Rizatriptan munsönderfallande tabletter hade även effekt mot funktionsnedsättningen, illamående, fotofobi och fotofobi som åtföljde migränanfallen. En signifikant lindring av huvudvärken observerades redan efter 30 minuter efter intag i en av de två kliniska prövningarna för 10 mg-dosen (se avsnitt 'Farmakokinetik' Absorption).
Baserat på studier på den orala tabletten, har rizatriptan även effekt mot menstruell migrän, dvs. migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början.

Pediatrisk population

Ungdomar (12 -17 år)
Effekten av rizatriptan frystorkade tabletter utvärderades hos pediatriska 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 frystorkade tabletter utvärderades hos pediatriska 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 frystorkad 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 det möjligt för migränpatienter att behandla migränattackerna utan att behöva svälja någon vätska. Detta kan göra så att patienterna kan ta läkemedlet tidigare, t.ex. när vätskor inte är tillgängliga, och även undvika en möjlig förvärrning av gastrointestinala symtom som intag av vätskor kan orsaka.

Farmakokinetik

Absorption
Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering.

Den orala biotillgängligheten för de munsönderfallande tabletterna är i medeltal cirka 40 – 45 % och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) nåddes efter cirka 1,6 – 2,5 timmar (T_{max}).
Tiden till maximal plasmakoncentration efter administrering av rizatriptan i den munsönderfallande formuleringen är fördröjd med 30 – 60 minuter jämfört med tabletten.

Föda: Effekten på absorptionen av rizatriptan från munsönderfallande tabletter vid intag av föda har inte studerats. För rizatriptan tabletter fördröjs T_{max} med ca en timme när tabletter ges efter intag av föda.

Ytterligare fördröjning av absorptionen av rizatriptan kan uppträda när den orala frystorkade beredningen ges efter måltid (se avsnitt 'Dosering').

Distribution
Rizatriptan binder minimalt (14 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 140 liter för män och 110 liter för kvinnor.

Metabolism
Den primära metaboliseringsvägen för rizatriptan är oxidativ deaminering via monoaminooxidas A (MAO-A) till en indolättiksyrametabolit, som inte är farmakologiskt aktiv. N-monodesmetyl-rizatriptan, en metabolit med aktivitet jämförbar med modersubstansen på 5-$HT_{1B/1D}$-receptorerna, bildas i mindre grad, men bidrar inte signifikant till den farmakodynamiska effekten av rizatriptan. Plasmakoncentrationer av N-monodesmetylrizatriptan är cirka 14 % av modersubstansens och de elimineras med jämförbar hastighet. Andra metaboliter som bildas i mindre utsträckning är N-oxiden, 6-hydroximetaboliten och ett sulfatkonjugat av 6-hydroximetaboliten. Ingen av dessa metaboliter är farmakologiskt aktiv. Efter oral administrering av ^{14}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 nästan proportionellt mot dosen i dosintervallet 2,5 – 10 mg. Halveringstiden för rizatriptan i plasma hos män och kvinnor är i genomsnitt 2 – 3 timmar. Genomsnittlig plasmaclearance av rizatriptan är cirka 1000 – 1500 ml/min hos män och cirka 900 – 1100 ml/min hos kvinnor. Ungefär 20 – 30 % av detta är renalt clearance. Efter en oral dos av ^{14}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 indolättiksyrametaboliten. Mindre än 1 % utsöndras i urinen i form av den aktiva N-monodesmetylmetaboliten.

Om rizatriptan ges enligt föreskrifter om maximal dos sker ingen ackumulering i plasma från dag till dag.

Patientfaktorer
Följande data baseras på studier med den orala tablettformuleringen.

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

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

Äldre: Plasmakoncentrationerna för rizatriptan hos äldre (åldersspann 65 – 77 år) efter tablettintag, liknade de som observerats hos yngre vuxna.

Pediatrisk population: En farmakokinetikstudie med rizatriptan (som frystorkad tablett) utfördes hos pediatriska migränpatienter i åldern 6 till 17 år. Efter administrering av en engångsdos 5 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatriska patienter som vägde 20 39 kg eller 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till

pediatriska 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 frystorkad tablett till vuxna. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är oklar.

Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 5 – 6): Efter oral administrering till patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av mild alkoholrelaterad levercirrhos var plasmakoncentrationerna av rizatriptan likvärdiga med dem som setts hos unga män och kvinnor. En signifikant ökning av AUC (50 %) och C_{max} (25 %) sågs 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^2) skiljde sig inte AUC för rizatriptan efter tablettintag signifikant från AUC hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance <10 ml/min/1,73 m^2) 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

Prekliniska studier visar inte några risker för människa avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling, säkerhetsfarmakologi samt effekter på farmakokinetik och metabolism.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Rizasmelt 5 mg munsönderfallande tabletter
En munsönderfallande tablett innehåller 5 mg rizatriptan i form av 7,265 mg rizatriptanbensoat.

Rizasmelt 10 mg munsönderfallande tabletter
En munsönderfallande tablett innehåller 10 mg rizatriptan i form av 14,53 mg rizatriptanbensoat.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Maltodextrin
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon typ A
Sackarinnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Mentolsmakämne (maltodextrin, naturlig mentol, modifierad majsstärkelse)

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:

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

PEC = 0.0007 µg/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 = $9*10^{6}$
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_{50} 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 = 1.4×10^{-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}C]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}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 $^{14}CO_2$ 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:trifuoroacetic 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}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
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 (% $^{14}CO_2$ + % 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**
Taunton River aerobic test systems	98,7%
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 [^{14}C]rizatriptan in the aerobic water/sediment test samples. One major region of radioactivity (≥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.

[^{14}C]Met 1 was isolated from [^{14}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 [^{14}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 $^{14}CO_2$ 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 [^{14}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}C]rizatriptan in the total water/sediment test systems ranged from 5.9 to 8.6 days for the aerobic test systems. The DT_{50} values for [^{14}C]rizatriptan were also estimated using CAKE software (non-linear Single First-order kinetics). Based on the kinetics evaluation, the DT_{50} 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/information_requirements_en.htm
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.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Munsönderfallande tablett 5 mg Runda, platta, vita till benvita tabletter med 8 mm diameter med avfasade kanter
6 tablett(er) blister, 115:74, (F)
18 tablett(er) blister, 689:33, (F)
Munsönderfallande tablett 10 mg Runda, platta, vita till benvita tabletter med 10 mm diameter med avfasade kanter
6 tablett(er) blister, 98:06, (F)
18 tablett(er) blister, 267:07, (F)