

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXALT® 10 mg rapidisc tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

#### Yardımcı maddeler:

Aspartam.....3.75 mg/10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Rapidisc tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MAXALT erişkinlerde auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

MAXALT profilaktik olarak kullanılmamalıdır.

#### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde önerilen dozlama:

Erişkinlerde önerilen doz 10 mg'dır.

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

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

Klinik çalışmalar bir atağın tedavisine yanıt vermeyen erişkin hastaların, daha sonraki ardışık atakların tedavisine yanıt verebildiğini göstermiştir.  
Propranolol alan erişkin hastalar MAXALT kullanmalıdırlar (10 mg doz).

12-17 yaş arası pediyatrik hastalarda önerilen dozlama:

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

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

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

**Uygulama şekli:**

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

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

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

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

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

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

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

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Rizatriptan veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanımı veya MAO inhibitörleri ile tedavinin bitiminden itibaren iki hafta içerisinde kullanımında (bkz. bölüm 4.5),
- Şiddetli karaciğer veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Önceden inme veya geçici iskemik atak (TIA) geçirmiş hastalarda,
- Orta derecede şiddetli veya şiddetli hipertansiyon veya tedavi edilmemiş hafif hipertansiyon hastalarında,
- İskemik kalp hastalıkları (anjina pektoris, miyokart infarktüsü geçmişi veya dokümente edilmiş gizli iskemik), iskemik kalp hastalığı belirti ve semptomları veya Prinzmetal anjina dahil yerleşmiş koroner arter hastalıklarında,
- İskemik bağırsak hastalığını olan hastalarda,
- Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda,
- Rizatriptanın ergotamine, ergot türevleri (metiserjid dahil) veya 5HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

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

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

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

Diğer 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri (örn. sumatriptan) MAXALT ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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

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

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

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

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

Baş ağrısı ilaçlarının uzun süreli kullanımı

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

Aspartam

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Ergotamin, (metiserjid dahil) ergot türevleri, diğer 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptör agonistleri:

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri:

Rizatriptan prensip olarak monoamin oksidaz 'A' alt tip (MAO-A) yoluyla metabolize olur. Seçici geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri ile birlikte uygulandığında rizatriptan ve aktif metaboliti olan N-monodesmetilin plazma konsantrasyonları artar. Seçici olmayan geri

dönüşümlü (örneğin: linezolid) ve geri dönüşümlü olmayan MAO inhibitörleri ile benzer veya daha büyük etki beklenmektedir. Koroner arter vazokonstriksiyonu ve hipertansiyon nöbeti riskine bağlı olarak MAXALT'ın MAO inhibitörleri alan hastalarda birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Beta-blokörler:

Propranolol ile birlikte uygulandığında rizatriptanın plazma konsantrasyonları artabilir. Hem rizatriptan hem propranololün metabolizmasında MAO-A rol oynadığından bu artış büyük ihtimalle her iki ilacın ilk geçiş metabolik etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Bu etkileşim eğri altındaki alan (EAA) ve  $C_{maks}$ 'da %70-80 civarında ortalama artışa yol açar. Propranolol alan hastalarda MAXALT dozu 5 mg olarak kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

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

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

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

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

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

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda rizatriptan kullanılmasıyla ilgili kontrollü yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Gebelik döneminde ancak potansiyel yararı fetüs üzerindeki potansiyel riskten üstünse kullanılmalıdır. Bazı hayvan çalışmalarına göre, uygulama yavrularda ağırlık kazanımında azalma, gelişim toksisitesi ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir. Teratojenik etki gözlemlenmemiştir.

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

Bu nedenle emziren annelere MAXALT uygulanması gerektiğinde özel bir dikkat gösterilmeli, ancak kesinlikle ihtiyaç duyulduğu takdirde kullanılmalıdır. Tedavinin bitiminden sonra 24 saat boyunca bebekler emzirilmeyerek ilaca maruz kalım engellenmelidir.

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Bir yıllık kontrollü klinik çalışmalarda MAXALT yaklaşık 3600 erişkin hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda yapılan değerlendirmelerde en yaygın görülen yan etkiler sersemlik, uyku hali ve halsizlik/bitkinliktir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimlerde elde edilmiş veriler aşağıdadır:

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

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dezoryantasyon, uykusuzluk, sinirlilik

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, somnolans, parestezi, baş ağrısı, hipoestezi, zihinsel keskinlikte azalma, tremor.

Yaygın olmayan: Ataksi, vertigo, disguzi/kötü tat

Seyrek: Senkop

Bilinmiyor: Nöbet, serotonin sendromu

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyon, taşikardi

Yaygın olmayan: Aritmi, EKG anormallikleri

Seyrek: Serebrovasküler olay (Bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir.) , bradikardi

Bilinmiyor : Miyokard iskemisi veya infarktüsü (Bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir.)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Kızarıklık/sıcak basmaları  
Yaygın olmayan: Hipertansiyon  
Bilinmiyor: Periferik vasküler iskemik

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Farinkste rahatsızlık, dispne  
Seyrek: Hırıltı

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

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

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni/yorgunluk, batın veya göğüste ağrı

#### **Pediyatrik Hastalar (12 - 17 yaş arası)**

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

#### **Pediyatrik Hastalar (6 - 11 yaş arası)**

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

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

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

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

Hemo veya peritoneal diyalizin rizatriptanın serum konsantrasyonlarına olan etkisi bilinmemektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici serotonin (5HT<sub>1B/1D</sub>) agonisti

ATC Kodu: N02C C04

Etki mekanizması:

Rizatriptan insan 5HT<sub>1B</sub> ve 5HT<sub>1D</sub> reseptörlerine yüksek afinite göstererek seçici olarak bağlanır. 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, adrenerjik alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> veya beta; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminerjik, histaminik H<sub>1</sub>, muskarinik veya benzodiazepin reseptörleri üzerinde farmakolojik aktivitesi çok az vardır veya hiç yoktur.

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

Farmakodinamik etkiler:

MAXALT'ın migren ataklarının akut tedavisindeki etkililiği, MAXALT tabletler ile benzer dizayn edilmiş iki çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada (n=311) verilen dozdan 2 saat sonra MAXALT ile tedavi yapılan hastalarda

iyileşme oranları rizatriptan 5 ve 10 mg için yaklaşık %66 iken plasebo grubunda %47 olarak bulunmuştur. Daha büyük bir çalışma grubunda (n=547) verilen dozdan 2 saat sonra MAXALT ile tedavi yapılan hastalarda iyileşme oranları rizatriptan 5 mg'da %59 ve 10 mg için %74 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuştur. MAXALT aynı zamanda migren nöbetleri ile birlikte görülen hareketsizlik, bulantı, fotofobi, fonofobi de iyileşme meydana getirmiştir. 10 mg doz ile yapılan iki klinik çalışmadan birisinde doz verilmesini takiben 30 dakika gibi kısa bir sürede ağrının iyileştiği belirgin bir şekilde görülmüştür (bkz. bölüm 5.2).

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Rizatriptan oral uygulanmasını takiben hızlıca ve tamamen absorbe olur. Ortalama oral biyoyararlanım yaklaşık %40-45 ve ortalama plazma pik konsantrasyonunu ( $C_{maks}$ ) yaklaşık 1.6-2.5 saatte ( $T_{maks}$ ) erişilir. Rizatriptan rapidisc tabletin uygulanmasını takiben maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, tablete göre 30-60 dakika daha geçtir.

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

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

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

### Eliminasyon:

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

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

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

### **Hastalardaki karakteristik zellikler**

#### Cinsiyet:

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

#### Yaş:

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

#### Karaciğer yetmezliği (Child Pugh Skoru 5-6):

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

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 10-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) rizatriptan tablet uygulamasından sonra EAA değeri sağlıklı kişilerinkinden belirgin olarak farklı değildi. Hemodiyaliz hastalarında (kreatinin klerensi <10 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) rizatriptan EAA'sı böbrek fonksiyonları normal olanlara göre %44 daha büyüktü. Böbrek yetmezliğinin bütün derecelerinde rizatriptan uygulanan hastaların maksimum plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur.

### **5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

36 aydır.

**6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe – İstanbul  
Tel: 0212 336 10 00  
Fax: 0212 215 27 33  
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

**8. RUHSAT NUMARASI**

109/69

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2001  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**