

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXALT® 5 mg rapidisc tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rizatriptan.....5 mg (7.27 mg rizatriptan benzoat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Aspartam.....1.88 mg/5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Rapidisc tablet

MAXALT 5 mg rapidisc tablet, bir tarafında modifiye kare çentik bulunan yuvarlak beyaz ila beyazımtrak renkte, nane aromalı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

MAXALT profilaktik olarak kullanılmamalıdır.

Pozoloji:

Erişkinler

18 yaş ve üzeri erişkinlerde önerilen doz 10 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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 hastaların, daha sonraki ardışık atakların tedavisine yanıt verebildiğini göstermiştir.

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 daha düşük MAXALT dozu (5 mg) kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MAXALT'ın 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. 12 yaşın altındaki çocuklarda rizatriptan kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Adolesanlar (12-17 yaş)

MAXALT'ın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Pediyatrik hastalarda MAXALT'ın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

Diğer:

Propranolol alan hastalar daha düşük MAXALT dozu (5 mg) kullanılmalıdır. Rizatriptan uygulaması ile propranolol uygulaması arasında en az 2 saat ara olmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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 serebrovasküler olay (CVA) 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, rapor edilmiş gizli iskemi), iskemik kalp hastalığı belirti ve semptomları veya Prinzmetal anjina dahil yerleşmiş koroner arter hastalıklarında,
- Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda,
- Rizatriptanın ergotamine, ergot türevleri (metiserjid dahil) ve/veya 5HT_{1B/1D} reseptör agonistleri ile birlikte kullanımında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MAXALT yalnızca belirgin bir migren hastalığı tanısı koyulan 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 doz alımı kesilmeli ve uygun bir değerlendirme yapılmalıdır.

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

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

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

Rizatriptan kullanımından sonra ergotamin tipi ilaçların (örneğin: ergotamin, dihidroergotamin, metiserjid) kullanımı için en az 6 saat beklenmesi 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 norepinefrin 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 eklenmesinde hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

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

Aralarında 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 ilaçların uzun süreli kullanıldığından şüphelenilmelidir.

Aspartam

Her 5 mg'lık tablette 1.88 mg aspartam bulunur. Aspartam fenilalanin içerir. Fenilketonüri 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_{1B/1D} reseptör agonistleri:

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri:

Rizatriptan prensip olarak monoamin oksidaz 'A' alt tip (MAO-A) yoluyla metabolize olur. Seçici geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri ile birlikte uygulanmasında 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 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.

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

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin 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).

İn 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)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

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 emzirmeyerek ilaca maruz kalım engellenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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 sersemlikte 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 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

Sıklığı bilinmeyen: Aşırıduyarlılık reaksiyonu, anafilaktik/anafilaktoit reaksiyon

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Dezoryantasyon, uykusuzluk, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Ataksi, vertigo

Nadir: Disguzi/kötü tat, senkop, serotonin sendromu

Sıklığı bilinmeyen: Nöbet

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Palpitasyon, taşikardi

Seyrek: Miyokart iskemisi veya infarktüsü, serebrovasküler olay. Bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir.

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık/ateşli kızarıklık

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Sıklığı bilinmeyen: Periferik vasküler iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farinkste rahatsızlık, dispne

Seyrek: Hırıltı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, kusma, ishal

Yaygın olmayan: Susuzluk hissi, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Flushing, terleme

Yaygın olmayan: Pruritus, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem (örneğin: yüzde ödem, dilde şişme, faringeal ödem), döküntü, toksik epidermal nekroliz (anjiyoödem için aynı zamanda bkz. bölüm 4.4).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bölgesel ağrı

Yaygın olmayan: Boyun ağrısı, bölgesel sıkılık, katılık, kas zayıflığı

Seyrek: Yüzde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk, batın veya göğüste ağrı

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 hasta tarafından iyi tolere edilmiş, en sık görülen ilaçla ilişkili yan etkiler sersemlik ve uykululuk hali olmuştur.

12 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 bir erkek olup damar içi kan alımından hemen sonra geçici sersemlik, senkop, inkontinens ve 5 saniyelik sistolik duraklama (ECG monitöründe) gözlenmiştir. Damar içi kan alımı, hasta (yaklaşık 4 saat aralıkta) toplam 80 mg rizatriptan dozu aldıktan iki saat sonra yapılmıştır.

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

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

Hemo veya peritoneal diyalizin rizatriptanın serum konsantrasyonlarına olan etkisi bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: N02C C04

Etki mekanizması:

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

Rizatriptanın migren türü baş ağrısını tedavideki terapötik aktivitesi, bir atak sırasında genişlediği düşünülen ekstraserebral intrakranial kan damarları üzerinde ve onları innerve eden trigeminal duyu sinirleri üzerinde rizatriptanın 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörlerine sağladığı agonist etki ile ilişkilendirilebilir. 5 HT_{1B} ve 5 HT_{1D} reseptörlerinin aktivasyonu, duyarlı dokularda inflamasyonun azalması ve santral trigeminal ağrı sinyal iletimini 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 konsantrasyonu (C_{maks})'a yaklaşık 1.6-2.5 saatte (T_{maks}) erişilir. Rizatriptan rapidisc tabletin uygulanmasını takiben maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, tablete göre 30-60 dakika daha geçtir.

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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):

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

Böbrek yetmezliği:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, reproduktif ve gelişimsel toksisite, güvenilirlik 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 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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Balabandere Cad. No: 2-4 34460 İstinye – İstanbul
Tel: 0212 365 53 00
Fax: 0212 277 89 70
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI

109/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ