

Openbaar beoordelingsrapport van het College ter beoordeling van geneesmiddelen

betreffende de producten

Maxalt 5 mg, tabletten	RVG 21815
Maxalt 10 mg, tabletten	RVG 21816
Maxalt Smelt 5 mg, smelttabletten	RVG 21817
Maxalt Smelt 10 mg, smelttabletten	RVG 21818

Werkzaam bestanddeel: **rizatriptan**

Op 10 december 2001 is een addendum bij dit rapport verschenen.

Inhoudsopgave

1.	Algemene informatie	blz 1
2.	Gegevens betreffende de registratieprocedure	blz 2
3.	Samenvatting	blz 2
4.	Overzicht van deel II van de dossiers: Chemische en farmaceutische aspecten.	blz 4
5.	Overzicht van deel III van de dossiers: Experimenteel farmacologische en toxicologische gegevens	blz 5
6.	Overzicht van deel IV van het dossier: Klinische gegevens	blz 8
7.	Conclusie	blz 12

Bijlagen: Samenvattingen van de kenmerken van de producten (delen IB1) en de bijsluiter.

1. Algemene informatie

Indicatie

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura

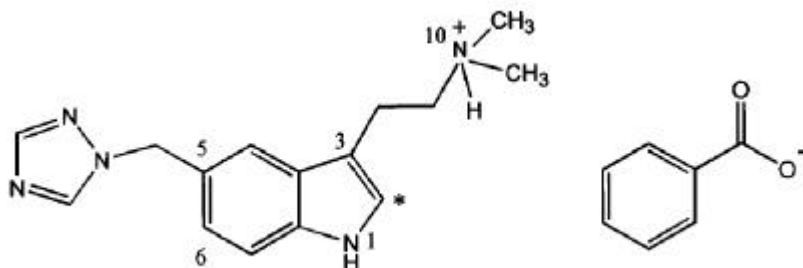
Hoeveelheid werkzaam bestanddeel per doseringseenheid:

Rizatriptanbenzoaat, overeenkomend met 5, respectievelijk 10 mg rizatriptan per tablet en per smelttablet

Afleverstatus

Uitsluitend recept

Structuurformule van het werkzame bestanddeel



Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG Maxalt
Versie: Definitief
Datum: 17-02-1999
Auteur: CBG/MEB

Farmacotherapeutische categorie
Migrainemiddelen (ATC code N02C)

Farmaceutische vorm:
tabletten en smelttabletten

Naam en vestigingsplaats registratiehouder:
Merck, Sharp & Dohme B.V., Haarlem

2. Gegevens betreffende de registratieprocedure

Aanmelding voor nationale registratie:
7 juli 1997

Inschrijving in het register:
11 februari 1998

Bijzonderheden:

Voor de registratie in Nederland zijn volledige dossiers ingediend conform Richtlijn 65/65/EEG, Artikel 4.8 (a). Na de nationale registratie volgde een procedure van wederzijdse erkenning (Richtlijn 75/319/EEG) met Nederland als referentie-lidstaat. Deze procedure werd op 9 juni 1998 beëindigd. Op dezelfde datum werden de delen IB1 (de Samenvatting van de kenmerken van het product) van de registratiedossiers opnieuw vastgesteld. De vertalingen in het Nederlands van deze teksten zijn op 16 juli 1998 in het Register opgenomen.

3. Samenvatting

Maxalt 5 en 10 mg tabletten en smelttabletten bevatten als actieve stof rizatriptan, een synthetische non- sulfonamide agonist voor 5-hydroxytryptamine (5HT_{1B/D}) receptoren. Rizatriptan is na sumatriptan, naratriptan en zolmitriptan als vierde geregistreerd in de farmacologische groep van 5HT_{1B/D}-agonisten. Maxalt 5 en 10 mg tabletten zijn beschikbaar als conventionele tablet en als smelttablet. De smelttablet is een gevriesdroogde vorm van een oplossing van rizatriptanbenzoesaat welke desintegreert op de tong zonder het gebruik van vloeistoffen, hetgeen een voordeel kan zijn voor patiënten die tijdens de migraine aanval tevens last hebben van misselijkheid en braken, welke bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden.

Maxalt 5 en 10 mg tabletten en smelttabletten zijn geregistreerd voor de indicatie “acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraine aanvallen met en zonder aura” voor patiënten van 18 jaar en ouder. De aanbevolen startdosis is 10 mg. Bij sommige patiënten moet de behandeling met een lagere dosis (5 mg) worden ingesteld met name bij de volgende patiëntengroepen: patiënten die propranolol als migraineprofylaxe gebruiken en patiënten met lichte tot matige nier- of leverinsufficiëntie. Gedetailleerde gebruiksinstructies worden beschreven in de Samenvatting van de kenmerken van het product (deel IB1 van het registratiedossier), welke is toegevoegd aan dit rapport.

De overgelegde chemisch-farmaceutische gegevens zijn van voldoende kwaliteit in het kader van de Europese registratie-eisen. De kwaliteitseisen voor de producten zijn goed beschreven.

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG Maxalt
Versie: Definitief
Datum: 17-02-1999
Auteur: CBG/MEB

In de openbare literatuur wordt een aantal hypothesen aangedragen die het werkingsmechanisme van 5HT_{1B/D}-agonisten in de behandeling van migraine zouden kunnen verklaren. De therapeutische werkzaamheid van rizatriptan bij de behandeling van migrainehoofdpijn zou toegeschreven kunnen worden aan een agonistisch effect op de 5HT_{1B} receptoren aanwezig in de extracerebrale intracranieële bloedvaten. Men vermoedt dat deze bloedvaten zich tijdens een aanval verwijden en behandeling met rizatriptan zou dit effect tegengaan. De 5HT_{1D} receptoren worden aangetroffen op de perifere trigeminus-zenuwuiteinden, welke pijnsensitieve vasculaire en meningeale structuren innerveren. Mogelijk remt rizatriptan ook via deze receptoren zowel de neuropeptide gemedieerde ontstekingsreactie welke optreedt na trigeminusstimulatie als ook de transmissie via trigeminusneuronen.

De resultaten uit farmacokinetische studies bij muizen, ratten, konijnen en honden laten voldoende overeenkomsten zien tussen de farmacokinetische profielen van rizatriptan in de onderzochte species en die in de mens om het gebruik van deze diermodellen bij de beoordeling van de toxiciteit van rizatriptan te rechtvaardigen.

Het pakket aan toxicologische studies is adequaat voor het bepalen van het toxiciteitsprofiel van rizatriptan. Het algemene beeld is dat de toxiciteit van rizatriptan laag is in alle onderzochte species. Rizatriptan is niet teratogeen. De veiligheidsmarge voor embryotoxiciteit, gezien bij hoge blootstelling, is acceptabel. In de gebruikte testen en diermodellen is rizatriptan niet mutageen en niet carcinogeen.

Klinisch onderzoek werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van 5 en 10 mg rizatriptan in tabletvorm te beoordelen bij gezonde vrijwilligers en patiënten lijdend aan matig tot ernstige migraineaanvallen met of zonder aura. Het fase II onderzoek bevatte studies naar de werkzaamheid van doses van 2.5 tot 40 mg. Het fase III klinisch onderzoek bevatte 4 kortetermijn placebo-gecontroleerde vergelijkende studies waarin de 5 mg en/of de 10 mg met elkaar of placebo zijn vergeleken en de 5 en de 10 mg zijn vergeleken met het referentieproduct sumatriptan 50 en 100 mg. De korte-termijnstudies werden gevolgd door één open lange-termijnonderzoek (een extensie van drie van de vier korte-termijnstudies), waarin Maxalt werd vergeleken met de behandeling die de patiënten gewoon waren te nemen (meestal sumatriptan aangevuld met andere pijnstillende middelen). Met de smelttablet is één placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd. De respons op de behandeling met rizatriptan 5 en 10 mg tabletten en smelttabletten was significant sterker t.o.v. placebo. De werking van de smelttablet begon 1 uur na toediening, later dan bij de gewone tablet (na 0,5 uur). Het bijwerkingenpatroon vertoonde overeenkomsten met dat van andere vertegenwoordigers uit deze farmacologische groep: duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid/asthenie en pijn op de borst werden het meest gerapporteerd. De incidentie was dosis-afhankelijk. Het bijwerkingenpatroon van de smelttablet was vergelijkbaar met dat van de conventionele tablet met dit verschil dat bij een groter aantal patiënten een droge mond als bijwerking werd gevonden.

Ten aanzien van de afweging van de balans werkzaamheid/schadelijkheid van rizatriptan tabletten en smelttabletten met de gevraagde indicatie heeft het Nederlandse College ter beoordeling van geneesmiddelen op basis van de beschikbare wetenschappelijke informatie geconcludeerd dat deze over het geheel genomen overeenkomt met andere 5HT_{1B/D}-agonisten, zoals sumatriptan.

De smelttablet kan worden gebruikt in situaties waarin geen vloeistof beschikbaar is, of ter voorkoming van misselijkheid en braken welke bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden. De tekst van deel IB1 van het registratiedossier, de Samenvatting van de kenmerken van het product, is in overeenstemming met die van reeds geregistreerde 5HT_{1B/D} agonisten.

4. Overzicht van deel II van de dossiers: Chemische en farmaceutische aspecten.

Samenstelling van het product

Maxalt is in twee farmaceutische vormen beschikbaar; tabletten en smelttabletten, beide in de sterkten 5 of 10 mg rizatriptan (als rizatriptanbenzooat).

In de tablet is lactose en in de smelttablet is aspartaam verwerkt. In de IB-teksten wordt in de rubiek waarschuwingen hiervoor aandacht gevraagd.

De tabletten zijn samengesteld uit gangbare hulpstoffen die bij onderzoek naar de verenigbaarheid met rizatriptanbenzooat geschikt zijn gebleken. De hulpstoffen zijn van de in de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) beschreven kwaliteit, met uitzondering van de kleurstof waarvoor andere, acceptabele kwaliteitseisen zijn overgelegd. De tabletten zijn verpakt in een PVC/nylon/aluminium-strip met een aluminium doordrukfolie.

De smelttabletten zijn eveneens samengesteld uit, voor het bereidingsproces, gangbare hulpstoffen van Ph.Eur. kwaliteit. De smelttabletten bevatten een pepermunt smaakstof.

Door interactie tussen de zoetstof aspartaam en rizatriptanbenzooat ontstaat het quaternaire alkyltrimethylammoniumderivaat van rizatriptan. De maximaal toelaatbare hoeveelheid van deze stof is toxicologisch onderbouwd en wordt gespecificeerd bij vrijgifte en aan het eind van de houdbaarheidstermijn.

De smelttabletten, die gevoelig zijn voor vocht, zijn individueel in een PVC/PVdC-strip en een aluminium sachet verpakt. De smelttabletten zijn naast de tabletten ontwikkeld omdat deze het voordeel hebben zonder vloeistof ingenomen te kunnen worden.

Batches van zowel tabletten als smelttabletten met onder andere dezelfde samenstelling als aangemeld, zijn gebruikt in klinische studies.

Bereidingswijze van het product

De tabletten worden bereid door middel van een standaard farmaceutisch tabletteerproces.

Het proces is volledig beschreven. Resultaten van de gelijkmatigheid van het gehalte van het poedermengsel voor tableteren, resultaten van in process controles en retrospectieve analyse van batches op alle vrijgifte parameters laten zien dat de bereiding voldoende gevalideerd is.

De smelttabletten worden vervaardigd door vriesdrogen van een oplossing van ingrediënten.

Na vriesdrogen worden de strips geseald en individueel verpakt in een sachet. Een belangrijke in process controle is het uitvulgewicht van de oplossing in de ruimtes in de strips voor vriesdrogen. Overige in process controles tezamen met de vrijgiftespecificaties zorgen voor een consistent product. Validatiegegevens van drie batches per sterkte onderbouwen de geschiktheid van de gebruikte bereidingsmethode.

Controle van het werkzame bestanddeel rizatriptanbenzooat.

Twee syntheseroutes van rizatriptanbenzooat zijn beschreven. Syntheseroute II is gekozen als huidige syntheseroute daar een betere opbrengst en kwaliteit verkregen werd. Batches rizatriptanbenzooat verkregen via syntheseroute II zijn gebruikt in klinische en stabiliteitsstudies en voor commercieel gebruik. De syntheseroute is volledig beschreven. De in process controles zijn adequaat. Alle mogelijke synthese-onzuiverheden (waaronder verwante verbindingen, oplosmiddelen en zware metalen) zijn onderzocht en zo nodig gespecificeerd. De verwante verbindingen worden allen tot beneden de detectielimiet (met HPLC bepaald, 0.03%) gereduceerd gedurende het zuiveringsproces. Mogelijke ontledingsproducten zijn onderzocht, geïdentificeerd

en zo nodig gelimiteerd. De voorgestelde specificaties en testmethoden zijn voldoende beschreven en zijn passend voor de kwaliteit van rizatriptanbenzoesaat. Resultaten van 16 batches bereid volgens syntheroute II waarvan 4 bereid op de voorgenomen productieplaats onderbouwen dit.

Specificaties en methoden voor het eindproduct.

Voor de tabletten en smelttabletten worden analysemethoden en gebruikelijke specificaties gehanteerd die voldoende zijn om het constant zijn van de kwaliteit bij vrijgifte en gedurende de houdbaarheidstermijn te controleren. Resultaten van 25 batches tabletten van 5 en 10 mg, waaronder voor elke sterkte twee productiebatches, en 30 (pilot) batches van smelttabletten van 5 en 10 mg zijn overgelegd. Deze resultaten laten zien dat alle parameters binnen de specificaties vallen. De gebruikte analysemethoden zijn gevalideerd conform de huidige richtsnoeren.

Stabiliteit van het werkzame bestanddeel.

Tien batches rizatriptanbenzoesaat zijn onderzocht bij verschillende temperaturen. Resultaten van 36 maanden bij 30°C/60% RV, 24 maanden bij 25°C/60% RV en 6 maanden bij 40°C/75% RV zijn aanwezig. Rizatriptanbenzoesaat blijkt een zeer stabiele stof te zijn en degradatie treedt alleen op onder stress-omstandigheden (oxidatieve stress, zuur en basisch milieu en hoge temperatuur). De houdbaarheidstermijn van 3 jaar bij 15-25°C met uitloop tot 30°C is op grond hiervan aanvaard.

Stabiliteit van het eindproduct.

Zowel pilot als productiebatches zijn gebruikt in het stabiliteitsonderzoek.

De bewaaromstandigheden zijn, volgens recente richtsnoeren, 25°C/60% RV, 30°C/60% RV en 40°C/75% RV. Resultaten van 18 maanden zijn aanwezig van batches bewaard bij 25° en 30°C/60% RV en 6 maanden bij 40°C/75% RV. Voor zowel de tabletten als de smelttabletten geldt dat de resultaten de toegekende houdbaarheidstermijn van 24 maanden voldoende onderbouwen. Met uitzondering van een geringe toename van het gehalte aan ontledingsproducten, waaronder het quaternaire alkyltrimethylammoniumderivaat van rizatriptan, waren er geen significante veranderingen waar te nemen in de onderzochte parameters.

5. Overzicht van deel III van de dossiers: Experimenteel farmacologische en toxicologische gegevens

Farmacodynamie

De farmacodynamische effecten van rizatriptan zijn onderzocht in in vitro en in vivo modellen in diverse diersoorten, waaronder knaagdieren, konijnen, honden en varkens.

In humane in vitro modellen (gekloonde humane 5-HT_{1B} en 5-HT_{1D} receptoren) en in vivo diermodellen is rizatriptan een potente en selectieve 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. In vitro (geïsoleerde humane bloedvaten) bleek rizatriptan een goede craniovasculaire selectiviteit te hebben in vergelijking met coronaire vaten. Rizatriptan heeft een geringe affiniteit voor 5-HT_{2A} receptoren (IC₅₀ >6 µM). Bij concentraties tot 10 µM heeft rizatriptan geen effect op 33 andere onderzochte receptoren (o.a. adrenerge, dopaminerge, histaminerge en muscarine receptoren). De farmacologische activiteit wordt voornamelijk gemedieerd door de stof zelf.

De belangrijkste humane metaboliet (indolazijnzuur) heeft geen effect op 5-HT receptoren. Alleen de mono-desmethyl metaboliet, die slechts in geringe mate wordt gevormd, bezit serotonerge activiteit. Het selectiviteitsprofiel is vergelijkbaar met die van de moederstof zelf.

Op basis van dierstudies wordt verondersteld dat de antimigraine-activiteit van rizatriptan tot stand komt 1) via selectieve serotonerge vasoconstrictie van pijn producerende meningeale bloedvaten door vermindering van de trigeminus activatie 2) door verlaging van de trigeminale sensorische zenuwactiviteit, waardoor minder vasoactieve neuropeptiden worden vrijgezet en 3) door centrale onderbreking van nociceptieve transmissie in de trigeminale nucleus caudalis van de hersenstam.

Gedragstudies in dieren laten zien dat rizatriptan effecten in het centraal zenuwstelsel teweegbrengt, maar slechts bij relatief hoge plasmaconcentraties worden echt duidelijke stoornissen gezien. Dit is in overeenstemming met de geringe penetratie van rizatriptan in de hersenen en de lage affiniteit voor centrale 5-HT_{1A} receptoren. De toename van de centrale effecten van rizatriptan bij hogere doseringen is in overeenstemming met klinische bevindingen.

Farmacokinetiek/toxicokinetiek

Het farmacokinetisch profiel van rizatriptan is onderzocht in muizen, ratten en honden.

Deze species zijn ook gebruikt in de toxicologische studies.

De absorptie van rizatriptan na toediening in orale oplossingen is, hoewel variabel, over het algemeen snel en vrij hoog (rat, hond). De gemiddelde absolute biobeschikbaarheid is redelijk (in ratten en honden 64 respectievelijk 47%) maar zeer variabel.

De distributie van radioactief gelabeld rizatriptan is onderzocht in de rat na orale en intraveneuze toediening. Rizatriptan en zijn metabolieten verdelen zich over het hele lichaam. Het verdelingsvolume is vergelijkbaar in ratten (4,3 l/kg), honden (3,2 l/kg) en mensen (1,5-2,7 l/kg). De belangrijkste doelorganen zijn de lever, nieren en organen van de tractus digestivus. Een kleine hoeveelheid van rizatriptan en zijn metabolieten komt terecht in de hersenen. De in vitro binding aan plasma eiwitten is laag (10-30% bij ratten, konijnen, honden en de mens). Rizatriptan passeert de placenta (rat, konijn) en wordt uitgescheiden in moedermelk (rat).

Het metabolisme van rizatriptan is onderzocht op basis van de metabolieten in plasma en urine en met behulp van in vitro experimenten met levermicrosoomfracties. Het metabole profiel bij de muis, rat, hond en de mens is kwalitatief vergelijkbaar. Kwantitatief zijn er echter wel enige verschillen. Ook bij konijnen (plasmaprofiel) lijkt de belangrijkste metabole route dezelfde als bij de mens. Grofweg kan worden gesteld dat het metabole profiel van rizatriptan vergelijkbaar is met dat van andere 5HT₁ agonisten: oxidatieve deaminering, aromatische hydroxylering gevolgd door sulfatering, N-oxidatie en N-demethylering. Een reeks van in vitro studies (microsomale fracties lever rat, hond, mens) heeft aangetoond dat MAO-A het belangrijkste enzym is voor de deaminering, terwijl het niet waarschijnlijk lijkt dat cytochroom P450 een grote rol speelt.

Naast in vivo interactie studies (zie ook het overzicht van deel IV) zijn enkele in vitro interactie studies uitgevoerd. Deze studies bevestigen de in vivo interactie met propranolol (>70% reductie van de vorming van indolazijnzuur). Een interactie met CYP 2D6 substraten is mogelijk hoewel rizatriptan in vitro de CYP 2D6 activiteit alleen remt bij concentraties 10 maal hoger dan de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bij patiënten. Inductie van lever P450 enzymen is onderzocht bij oraal gedoseerde ratten (4 dagen 100 mg/kg/dag). In deze studie werd alleen een stijging in activiteit van het leverenzym EFCOD gezien, die biologisch niet van betekenis is.

De excretie van rizatriptan en zijn metabolieten vindt hoofdzakelijk renaal plaats (rat, hond, mens). In de rat speelt ook excretie via de gal een significante rol (15-20%). De plasma-halfwaardetijd na enkelvoudige orale of intraveneuze dosering is 1-3 uur in elk van de species.

Farmacokinetiek na herhaalde blootstelling is onderzocht in plasma afkomstig uit de (sub)chronische toxiciteits-, carcinogeniteits- en reproductie-toxiciteitsstudies in muizen, ratten, honden en konijnen. De AUC bij blootstelling aan rizatriptan stijgt proportioneel met de dosis in honden, maar meer dan proportioneel met de dosis in ratten. Na herhaalde dosering in ratten, honden en mensen treedt geen noemenswaardige accumulatie op.

In het algemeen kan gesteld worden dat blootstellingsniveaus in de toxiciteitsstudies voldoende hoog waren.

Toxicologie

De toxiciteit van rizatriptan is onderzocht in meer dan 35 (in vivo en in vitro) dierstudies in muizen, ratten, konijnen en honden. Daarnaast is de toxiciteit van een product dat ontstaat in de Maxalt smelttabletten door interactie van rizatriptanbenzoesaat met aspartaam, het quaternaire alkyltrimethylamoniumderivaat van rizatriptan, onderzocht in 7 additionele studies (rat, hond).

De acute toxiciteit na enkelvoudige orale of intraveneuze doses is laag in ratten en muizen. Er treedt geen specifieke toxiciteit op. Muizen zijn iets gevoeliger dan ratten.

Toxiciteit van rizatriptan na herhaalde dosering is onderzocht bij ratten en honden (duur 2 tot 53 weken). Over het algemeen was de toxiciteit laag in beide species. De voornaamste (klinische) effecten bij de rat waren: salivatie, ptosis en een lichte reductie in de gewichtstoename. Bij hoge doseringen waren soms geringe effecten te zien op relatieve orgaangewichten. Er kan geen duidelijk doelorgaan worden vastgesteld. De overall niet-toxische dosis in deze studies was 50 mg/kg/dag. Bij deze dosis was de blootstelling (AUC) aan rizatriptan 95 maal hoger dan die in de mens na 30 mg/24 uur.

De voornaamste (klinische) effecten in de hond waren mydriasis, hyperactiviteit, verhoogde hartslag en salivatie. De niet-toxische dosis was 5 mg/kg/dag, met een blootstelling (AUC) welke 6 maal hoger was dan die in de mens na 30 mg/24 uur. De niet-toxische dosis in een muizen studie was 25 mg/kg/dag, met een blootstelling (AUC) 250 maal hoger dan die in de mens na 30 mg/24 uur.

De reproductietoxiciteit van rizatriptan is onderzocht in een volledige batterij reproductiestudies (segment I, II en III) in ratten. Een additionele embryotoxiciteitsstudie is uitgevoerd bij konijnen. De belangrijkste effecten waren een licht verhoogde tijd-tot-paring en een verminderde, maar reversibele verandering in pup-gewicht. De meeste effecten traden op bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier. Rizatriptan was niet teratogeen in deze studies. Veiligheidsmarges (op basis van blootstelling [AUC]) voor fertiliteit, effecten op embryonale/foetale ontwikkeling en late effecten in de zwangerschap en lactatie waren respectievelijk 7.5 (rat), 7.5 en 5.3 (rat, konijn) en 7.5 (rat). Deze marges zijn gebaseerd op een blootstelling aan rizatriptan (AUC) bij de mens na een herhaalde dosering van 30 mg per dag. In het deel IB1 van het registratiedossier wordt echter maximaal 20 mg/dag aanbevolen. Het is daarom waarschijnlijk dat de werkelijke veiligheidsmarges hoger liggen. Een contra-indicatie voor gebruik bij zwangerschap is derhalve niet nodig geacht.

De mutageniteit van rizatriptan is onderzocht in een conventionele set mutageniteitstesten.

In geen van deze testen was rizatriptan mutageen. Ook liet rizatriptan geen enkele carcinogene werking zien in twee standaard carcinogeniteitsstudies (rat, muis).

De toxiciteit van het quaternair alkyltrimethylamoniumderivaat van rizatriptan, een product dat ontstaat in de Maxalt smelttabletten door interactie van rizatriptanbenzoesaat met aspartaam, is laag. Subchronische- en reproductie-toxiciteitsstudies met de combinatie rizatriptan/degradatie product gaven geen additionele toxiciteit te zien. De combinatie was niet mutageen.

6. Overzicht van deel IV van het dossier: Klinische gegevens

Inleiding

Rizatriptan werd klinisch onderzocht voor de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen bij patiënten lijdend aan matig tot ernstige migraineaanvallen met of zonder aura. De klinische documentatie bestond uit een volledig klinisch dossier met betrekking tot de tabletvorm. Aangezien de smelttablet bioequivalent is met de conventionele tablet, was de documentatie voor deze formulering beperkt tot één klinische studie. De documentatie bestond uit 24 klinisch-farmacologische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers, waarin de veiligheid /werkzaamheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek was onderzocht en 10 klinische onderzoeken bij patiënten. In totaal werden in de fase II en fase III korte-termijnstudies 3270 patiënten behandeld met rizatriptan, waarvan 2397 met rizatriptan 5 of 10 mg tabletten. In drie van de vier fase III korte-termijnstudies, welke alle als de belangrijkste studies (de zogenaamde "pivotal studies") kunnen worden beschouwd, werden de werkzaamheid en veiligheid van rizatriptan in de behandeling van één aanval van matige tot ernstige migraine onderzocht. In de vierde studie werden 4 achtereenvolgende aanvallen behandeld met rizatriptan. Alle korte termijnstudies waren dubbelblind, placebo-gecontroleerd, waarbij in twee studies tevens een actieve controlegroep (sumatriptan) was toegevoegd. Open lange-termijnonderzoek, bestaande uit een verlenging van drie van de vier korte-termijnstudies, over een periode van maximaal één jaar, was uitgevoerd bij 606 patiënten voor de 5 mg en bij 815 patiënten voor de 10 mg. In de lange-termijnstudie werd de effectiviteit van rizatriptan vergeleken met die van de standaardtherapie. De standaardtherapie was die therapie die de patiënten gewoon waren te gebruiken (meestal sumatriptan aangevuld met andere pijnstillende middelen).

Farmacokinetiek/Farmacodynamiek

Algemene farmacokinetische kenmerken

Na orale toediening van de conventionele tablet wordt de maximale plasmaconcentratie in ongeveer 1 tot 1,5 uur bereikt (t_{max}). De t_{max} van de smelttablet is toegenomen ten opzichte van de tablet (1,5-2,5 uur), zonder effect op de C_{max} . De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 45% voor beide formuleringen. Rizatriptan wordt voor een groot gedeelte gemetaboliseerd door monoamine oxidase-A (MAO-A) in 5 metabolieten. Rizatriptan en zijn metabolieten worden voornamelijk door de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van rizatriptan is ongeveer 2 - 3 uur.

Hemodynamische effecten

Ten aanzien van de hemodynamische effecten van rizatriptan werd bij gezonde vrijwilligers een dosis-gerelateerde toename in diastolische en systolische bloeddruk gezien bij eenmalige doseringen van 10 tot 60 mg. Deze effecten op de bloeddruk leken meer uitgesproken bij gebruik van rizatriptan door vrijwilligers lijdend aan lichte tot ernstige nier- en lichte tot matige leverinsufficiëntie. Farmacokinetisch onderzoek vertoonde een stijging van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, waarvan de klinische relevantie niet kon worden beoordeeld wegens onvoldoende klinische documentatie. Derhalve is

ernstige nierinsufficiëntie opgenomen als contra-indicatie voor gebruik. Aangezien klinisch onderzoek bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie ontbrak, werd ook deze groep van patiënten gecontraïndiceerd.

Verdraagbaarheid

In totaal werden 313 gezonde vrijwilligers blootgesteld aan rizatriptan tot doseringen van 80 mg. De incidentie van bijwerkingen was dosis-gerelateerd. Bij een totale cumulatieve dosis van 80 mg (binnen vier uur toegediend) trad bij 2 van de 12 onderzochte gezonde vrijwilligers een syncope/bradycardie op.

Interacties

Rizatriptan wordt voornamelijk via monoamineoxidase subtype A gemetaboliseerd.

De plasmaconcentraties van rizatriptan en de actieve N-monodesmethylmetaboliet werden door gelijktijdige toediening van moclobemide, een selectieve reversibele MAO-A remmer, verhoogd.

De plasmaspiegels van rizatriptan nemen toe bij gelijktijdige toediening van propranolol. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat beide stoffen worden gemetaboliseerd via monoamineoxidase subtype A (MAO-A). De mate van de interactie is geringer wanneer propranolol ten minste 2 uur voor inname van rizatriptan wordt ingenomen. Gelijktijdige toediening van nadolol of metoprolol had geen invloed op de farmacokinetiek van rizatriptan. In *in vitro* onderzoek met humane levermicrosomen resulteerde toediening van timolol of atenolol niet tot een wijziging van het metabolisme van rizatriptan.

In vitro onderzoek geeft aan dat rizatriptan cytochroom P450 2D6 remt in concentraties die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de maximale plasmaconcentratie bij patiënten. De klinische relevantie is onbekend.

Er werden geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties gezien bij gelijktijdig gebruik van paroxetine (selectieve serotonineheropnameremmers) en rizatriptan door gezonde vrijwilligers. De rationale voor het uitvoeren van dit onderzoek was de rapportage van geïsoleerde gevallen van neurologische verschijnselen overeenkomend met het serotoninesyndroom (zwakte, hyperreflexie, coördinatiestoornissen) bij gelijktijdig gebruik van serotonineheropname remmers en sumatriptan.

Gelijktijdig gebruik van oraal rizatriptan en intraveneuze toediening van ergotamine resulteerde in een perifere arteriële vasoconstrictie die niet duidelijk verschillend is van dat gemeten bij gebruik van ergotamine (0.25 mg i.v.) alleen.

Als rizatriptan gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt de tijd tot de maximale concentratie van rizatriptan met ongeveer 1 uur verlengd. De klinische relevantie hiervan is onbekend daar in de klinische studies rizatriptan werd ingenomen zonder rekening te houden met het tijdstip van voedselinname.

Werkzaamheid

In alle klinische studies werd als primaire effectiviteitsparameter voor de beoordeling van de werkzaamheid het aantal patiënten genomen met verlichting of verdwijning van de matige tot ernstige hoofdpijn twee uur na toediening. In beide vergelijkende studies met sumatriptan was de snelheid van optreden van werkzaamheid een tweede primaire effectiviteitsparameter. Andere, secundaire, effectiviteitsparameters waren onder andere: het aantal patiënten dat pijnvrij werd, verdwijnen van de met migraine gepaard gaande misselijkheid, fotofobie, fonofobie en het onvermogen tot normaal functioneren.

Fase II dosis-respons onderzoek versus placebo over een doseringstraject van 2.5 tot 40 mg gecapsuleerde tabletten liet ten aanzien van de primaire effectiviteitsparameter een dosisafhankelijke toename in werkzaamheid zien, beginnend bij 5 mg rizatriptan: het aantal patiënten dat verlichting van de hoofdpijn rapporteerde was 45% na 5 mg, 48-52% na 10 mg, 56% na 20

mg en 67% na 40 mg versus 18% in de placebogroepen. Daar een sterke toename in het aantal bijwerkingen bij het gebruik van een enkele dosis van 20 mg of meer werd gerapporteerd, werden de 5 en de 10 mg beschouwd als hebbende de meest gunstige therapeutische ratio. De werkzaamheid van de 2.5 mg tablet was niet verschillend van placebo. (Gijssman et al, Cephalalgia 1997; 17: 647-651).

Alle statistische analyses zijn op basis van 'intention-to-treat' bewerkt. In de vier korte-termijn fase III studies werd de klinische werkzaamheid twee uur na toediening van beide doseringen ten opzichte van placebo bevestigd. Zie ook de onderstaande tabellen, waarin de werkzaamheid bij behandeling van één migraineaanval (studie 1, eerste aanval in studie 2) en vier opeenvolgende aanvallen (studie 2) versus placebo en versus placebo en sumatriptan (studie 3 en 4) wordt vermeld:

Behandeling van één migraineaanval

Studie	Behandeling	Effectiviteit
1	placebo (N=302)	35.1%
	rizatriptan 5 mg (N=457)	62.4% **
	rizatriptan 10 mg (N=320)	70.8% **#
2	placebo (N=82)	36.6%
	rizatriptan 10 mg (N=320)	76.6% *

Effectiviteit: Percentage van de behandelde aanvallen waarbij twee uur na toediening verlichting/verdwijning van de migrainehoofdpijn optrad

* : p<0.05 in vergelijking met placebo

** : p<0.01 in vergelijking met placebo

: p<0.01 in vergelijking met rizatriptan 5 mg

Studie 2, behandeling van vier opeenvolgende migraineaanvallen

Behandeling	1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e
rizatriptan 10 mg	77%	78%	67%	75%
placebo	37%	37%	28%	55%

Behandeling van één migraineaanval met rizatriptan of sumatriptan

Studie	Behandeling	Effectiviteit
3	Placebo (N=80)	23%
	Rizatriptan 5 mg (N=352)	63% *
	Sumatriptan 50 mg (N=356)	67% *
4	Placebo (N=159)	40%
	Rizatriptan 5 mg (N=164)	60% *
	Rizatriptan 10 mg (N=385)	67% *\$
	Sumatriptan 100 mg (N=387)	62% *

*: p<0.05 in vergelijking met placebo

\$: p=0.128 in vergelijking met rizatriptan 5 mg

De respons met betrekking tot de primaire effectiviteitsparameter was gemiddeld 60-63% voor de 5 mg tablet, 67-77% voor de 10 mg tablet versus 23-40% voor placebo. Vergelijking van de

werkzaamheid van de 10 mg ten opzichte van de 5 mg versus placebo liet een statistisch significant hogere respons zien in het voordeel van de 10 mg. Vergelijking van de werkzaamheid van rizatriptan ten opzichte van sumatriptan toonde geen significante verschillen aan. Open lange-termijnonderzoek toonde een handhaving van de werkzaamheid aan.

Onderzoek naar het intreden van de werking liet een significant eerder optredende verlichting van de hoofdpijn ten opzichte van placebo zien vanaf 30 minuten na toediening van zowel rizatriptan als sumatriptan in de ene studie en na 60 minuten in de andere studie.

In studie 3 en 4 zijn een aantal secundaire effectiviteitsparameters onderzocht. De resultaten verkregen in studie 4 zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Effect van behandeling op migrainesymptomen na twee uur, tevredenheid patiënten met medicatie na 2 uur, en beoordeling van Quality of Life na 24 uur (studie 4)

Parameters	Rizatriptan 5 mg		Rizatriptan 10 mg		Sumatriptan 100 mg		Placebo	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Gerelateerde parameters								
pijnvrij	164	25*	385	40*† §	387	33*	159	9
noodmedicatie	164	23	387	18*	388	20*	160	33
recurrence (binnen 24 uur) ¹	99	48	258	35	239	32	64	20
cumulative % patiënten met eerste melding van pijnverlichting	164	63	385	69	387	65	159	45
Aanwezigheid van bijkomende symptomen								
misselijkheid	164	23*†	385	25*†	387	33*	159	43
braken	163	5	385	6	386	6	159	10
fotofobie	164	43	385	38*	387	42*	159	53
fonofobie	164	37*	385	34*	387	40*	159	52
Mate van functionele beperking²								
normaal	164	32	385	42	387	33	159	20
licht beperkt	164	38	385	32	387	37	159	37
ernstig beperkt	164	17	385	16	387	17	159	21
moet bedrust houden	164	14	385	11	387	13	159	23
	N	Gemiddeld	N	Gemiddeld	N	Gemiddeld	N	Gemiddeld
Tevredenheid met medicatie³								
quality of life na 24 uur ⁴	163	4,10*	380	3,54*§	380	3,75*§	156	4,76
werk	164	12,37	380	13,52*§	387	13,03	158	12,13
sociaal	164	12,51	385	13,52*§	387	13,25	158	12,34
energie	164	12,32	384	13,08*	387	12,86*	158	11,58
symptomen	164	13,41*	386	13,98*	387	13,69*	157	12,42
gevoelens	164	12,03*	386	12,85*	387	12,82*	158	10,87

N = totaal aantal beoordeelde patiënten; % = percentage patiënten in de aangegeven categorie.

¹ niet geanalyseerd. De noemer is hier aantal patiënten die na 2 uur hadden gereageerd.

² analyse gebaseerd op algehele verdeling over de categorieën, niet op vergelijkingen binnen elke categorie.

³ bereik van mogelijke score = 1 - 7. Een lagere score betekent grotere tevredenheid van de patiënt.

⁴ bereik van mogelijke scores per domein = 3 - 21. Een hogere score komt overeen met een betere quality of life

* p < 0,05 versus placebo.

† p < 0,05 versus sumatriptan 100 mg.

§ p < 0,05 versus rizatriptan 5 mg.

Behandeling van binnen 24 uur terugkerende hoofdpijn met een tweede dosis, waarbij een minimaal doseringinterval van 2 uur werd aangehouden, liet een respons zien welke vergelijkbaar was met de respons bereikt met de eerste dosis. De inname van méér dan twee doses binnen 24

uur is onvoldoende onderzocht. Bij uitblijvende werkzaamheid van de eerste dosis is de effectiviteit van een tweede dosis ter behandeling van dezelfde aanval evenmin onderzocht

Verder werd in alle fase III studies een verscheidenheid aan subgroepanalyses uitgevoerd om mogelijke invloeden op de primaire effectiviteitsparameter te meten. Een evaluatie van mogelijke effecten veroorzaakt door ras, geslacht, leeftijd bevatte geen aanwijzingen voor een verschil in de diverse groepen. Een evaluatie van mogelijke invloed van de ernst van de hoofdpijn vóór behandeling, de aanwezigheid van een aura, het gelijktijdig gebruik van profylactische migraine medicatie (β -blokkers, antidepressiva, calciumantagonisten), het gebruik van orale anticonceptiva, invloeden van het land of de regio van origine suggereerde alleen een mogelijk groter responspercentage bij patiënten met matig ernstige hoofdpijn.

De resultaten in de placebo-gecontroleerde studie met de *smelttablet* lieten een percentage responders zien van rond de 66% op het tijdstip van 2 uur na toediening. Het blijft onduidelijk of dit de maximaal bereikbare werkzaamheid betrof, omdat vanaf dit tijdstip additionele pijnstilling was toegestaan. In dit verband is het belangrijk te vermelden dat het tijdstip waarop de maximale serumconcentratie wordt bereikt van de smelttablet 30-60 minuten later optreedt in vergelijking met de conventionele tablet. Parallel hiermee werd ook een later optredende initiële werkzaamheid gezien, namelijk 60 minuten versus 30 minuten na toediening van de conventionele tablet.

Veiligheid

In totaal werden 3422 patiënten in de fase II en fase III studies behandeld met rizatriptan, 1050 met placebo, 834 met sumatriptan en 329 met standaardbehandeling. De fase II studies lieten een dosis-afhankelijke stijging zien van het aantal bijwerkingen, waarbij de ernst van de bijwerkingen met name toenam bij doseringen van 20 mg en hoger. Initieel werden geen duidelijke verschillen in het aantal bijwerkingen gezien tussen de 5 en de 10 mg doseringen. Echter in de fase III studies, waarin het aantal ingesloten patiënten veel groter was, werden meer medicijn-gerelateerde bijwerkingen gezien bij gebruik van de 10 mg, hoewel het absolute aantal gemelde bijwerkingen nog steeds laag was. De meest gerapporteerde bijwerkingen in de korte termijn studies, in volgorde van voorkomen, bestonden uit duizeligheid (8% vs 4%), slaperigheid (8% vs 4%), asthenie/vermoeidheid (5% vs 3%), misselijkheid (4% vs 3%) en pijn op de borst (3% vs 2%). Eenzelfde bijwerkingenpatroon werd gezien tijdens lange termijn onderzoek, met dit verschil dat de incidentie van misselijkheid hier het hoogst was. De incidentie van ernstige bijwerkingen tijdens korte- en lange termijn onderzoek was laag en vergelijkbaar voor de 5 en de 10 mg. Met uitzondering van één rapport van musculoskeletale pijn, waren alle gemelde ernstige bijwerkingen niet gerelateerd aan rizatriptangebruik. Als gevolg hiervan waren de rizatriptan-gerelateerde bijwerkingen licht tot matig ernstig van aard. De percentages uitvallers ten gevolge van rizatriptan-gerelateerde bijwerkingen in de 5 mg en de 10 mg groepen waren respectievelijk 0.2% en 0.2% tijdens de korte termijn studies en 2% versus 3% tijdens de lange termijn studie.

Ten aanzien van bijwerkingen gerelateerd aan de farmacologische werking van 5HT_{1B/D}-agonisten zijn vooral de cardiovasculaire effecten een punt van zorg. In een aparte fase II studie werden door middel van ECG bewaking de cardiovasculaire effecten van de toediening van rizatriptan geëvalueerd. Na toediening van twee doseringen van 10 mg met een interval van twee uur toegediend bij jonge en oudere gezonde vrijwilligers, werden geen duidelijke aanwijzingen voor het ontstaan van cardiale ischemie gezien, hoewel bij één vrijwilliger een ernstige ECG-afwijking met klinische verschijnselen werd gerapporteerd, echter zonder duidelijk bewijs voor cardiale ischemie. In de fase III studies was de incidentie van pijn op de borst dosis-gerelateerd. In de fase 3 korte termijn studies was de incidentie van pijn op de borst voor 5 mg en 10 mg

rizatriptan resp. 1,6% (16/977) en 2,8% (33/1167) en waren voor 50 mg en 100 mg sumatriptan resp. 3,9% (14/357) en 5,4% (21/388). De verschillen zijn niet statistisch significant en deze bijwerking is representatief voor triptanen.

Andere mogelijk aan 5HT_{1B/D}-agonisten gerelateerde cardiovasculaire effecten (hypertensie, ECG-afwijkingen, syncope) werden in een percentage van ≤ 0.1% gemeld.

Daar farmacokinetisch onderzoek melding maakte van een interactie tussen propranolol en rizatriptan, resulterend in een stijging van de rizatriptan plasmaspiegel, werd in de open lange-termijn studie in de groep patiënten die 5 mg gebruikten, een aparte groep patiënten ingesloten die propranolol als migraineprofyaxe gebruikten. Er werden in deze behandelingsgroep geen veranderingen in het bijwerkingenpatroon gemeld.

Ten aanzien van de veiligheid van rizatriptan tijdens de zwangerschap zijn 13 accidentele zwangerschappen gemeld waarbij blootstelling aan rizatriptan in het eerste trimester als waarschijnlijk werd beoordeeld. Zes van deze zwangerschappen resulteerden in een normale bevalling, 4 werden voortijdig afgebroken om redenen los van de blootstelling aan rizatriptan, 1 resulteerde in een spontane abortus en 2 waren nog in gang.

Het bijwerkingenpatroon gemeld bij gebruik van de *smelttablet* kwam overeen met dat gerapporteerd bij de conventionele tablet, hoewel de incidentie van droge mond iets hoger was.

7. Conclusie

De overgelegde chemisch-farmaceutische gegevens zijn van voldoende kwaliteit in het kader van de Europese registratie-eisen. De kwaliteitseisen voor de producten zijn goed beschreven.

De resultaten uit dierstudies bevestigen dat rizatriptan serotonerge agonistische selectiviteit voor 5HT_{1B/D}-receptoren bezit. Rizatriptan zorgt voor selectieve vasoconstrictie van pijn producerende meningeale bloedvaten, remt de plasma-extravasatie en remt het vuren in de trigeminale nucleus caudatus, een diermodel voor de behandeling van migraine.

De balans werkzaamheid/veiligheid van rizatriptan in de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura is over het geheel genomen vergelijkbaar met die van sumatriptan. Conclusies ten opzichte van de andere 5HT_{1B/D}-agonisten zijn niet mogelijk aangezien geen vergelijkend onderzoek gedaan werd. Omdat de werkzaamheid tijdens de aurafase niet was onderzocht werd het indicatiegebied beperkt tot behandeling van de hoofdpijnfase van een migraineaanval.

Gelet op het hogere percentage responders tijdens gebruik van de 10 mg ten opzichte van de 5 mg rizatriptan, werd de voorgestelde startdoserings van 10 mg aanvaard. Het veiligheidsprofiel van de hogere dosering werd hierbij betrokken. Het gebruik van de 10 mg resulteerde in een lichte stijging van het totale aantal rizatriptan-gerelateerde bijwerkingen, maar dit resulteerde echter niet in een toename in ernst van de gemelde bijwerkingen, noch in een toename van het aantal uitvallers. De incidentie van pijn op de borst, een 5HT_{1B/D}-agonist gerelateerde bijwerking, was bovendien niet hoger dan gerapporteerd tijdens 100 mg sumatriptan gebruik. Op basis van deze gegevens werd geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel van de 10 mg dosering geen verlaging van de startdoserings naar 5 mg noodzakelijk maakt.

Echter, voor sommige patiënten wordt een startdosis van 5 mg aanbevolen. In het bijzonder betreft dit patiënten die propranolol gebruiken en patiënten met lichte tot matige nier- en leverinsufficiëntie. Een dergelijke indeling is ook in de tekst van deel IB1 opgenomen.

De relatieve balans werkzaamheid/veiligheid van de *smelttablet* werd beoordeeld als vergelijkbaar met die van de conventionele tablet. De smelttablet kan zonder vloeistof ingenomen worden. Dit zou een voordeel kunnen zijn voor patiënten die tijdens de migraine aanval tevens last hebben van misselijkheid en braken of bang zijn misselijk te worden of te gaan braken welke bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden.

Tegen dit voordeel weegt op dat de werking van de smelttablet later intreedt dan van de gewone tablet (na 60 minuten versus na 30 minuten voor de gewone tablet).

Verantwoording voor de tekst van deel IB1

De tekst van deel IB1 van het registratiedossier, de samenvatting van de kenmerken van het product, werd met betrekking tot algemene aspecten van 5HT_{1B/D}-agonisten in overeenstemming gebracht met de IB1 teksten van reeds geregistreerde producten uit deze farmacologische groep.

Dit betreft ten eerste de contra-indicaties met betrekking tot patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. Vanwege de vasoconstrictieve eigenschappen van 5HT_{1B/D} agonisten werden deze patiëntengroepen in het klinisch dossier uitgesloten van behandeling en is de veiligheid en werkzaamheid van deze patiënten niet onderzocht. Op basis hiervan zijn ook de waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid overgenomen. In het klinische dossier van rizatriptan is bovendien de veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar onvoldoende onderzocht. Dit wordt dan ook specifiek vermeld. Een ander punt is de aangegeven veiligheidsmarge om tot 24 uur na behandeling geen borstvoeding te geven, aangezien bij rizatriptan de veiligheid bij gebruik van borstvoeding niet is onderzocht.

Dit interval is berekend op basis van de kinetische parameters, met daarbij een extra veiligheidsmarge.

Ook zijn een aantal punten opgenomen, waarbij registratiehouder wèl beperkt farmacodynamisch onderzoek heeft uitgevoerd. Het betreft hier het risico op een farmacodynamische interactie bij gelijktijdig gebruik van ergotamine en selectieve serotonineheropname remmers, maar op basis van deze gegevens zijn echter nog geen definitieve conclusies te trekken ten aanzien van de veiligheid van rizatriptan ten opzichte van andere reeds geregistreerde vertegenwoordigers van deze groep.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAXALT® 5 mg
MAXALT 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere 5 mg tablet bevat 5 mg rizatriptan (overeenkomend met 7,265 mg van het benzoaatzout).

Iedere 10 mg tablet bevat 10 mg rizatriptan (overeenkomend met 14,53 mg van het benzoaatzout).

3. FARMACEUTISCHE VORM

tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

MAXALT dient niet profylactisch te worden toegepast.

De tabletten moeten in hun geheel met vloeistof worden ingenomen.

MAXALT is ook beschikbaar als smelttablet.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 10 mg.

- *volgende doses*: volgende doses mogen met een tussenpoos van minimaal twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mag niet meer dan 2 doses worden ingenomen.

- *bij terugkerende hoofdpijn binnen 24 uur*: Als na aanvankelijke symptomatische verlichting de hoofdpijn terugkeert, mag één volgende dosis worden ingenomen, met inachtneming van de bovenbeschreven beperkingen.

- *bij uitblijvende reactie:* Bij uitblijvende effectiviteit van de eerste dosis is de werkzaamheid van een tweede dosis ter behandeling van dezelfde aanval niet in gecontroleerd klinisch onderzoek bestudeerd. Dus als een patiënt niet op de eerste dosis reageert, moet er voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat patiënten die niet op de behandeling van een aanval reageren, waarschijnlijk wel op de behandeling van een volgende aanval zullen reageren.

Bij sommige patiënten moet de behandeling met een lagere dosis (5 mg) MAXALT worden ingesteld met name bij de volgende patiëntgroepen:

- patiënten die propranolol gebruiken. Zij moeten propranolol minstens twee uur voor of na gebruik van rizatriptan innemen (zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie
- patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie

De doses moeten met een tussenpoos van minstens twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mogen niet meer dan twee doses worden ingenomen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij kinderen zijn niet vastgesteld; daarom wordt MAXALT niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

Patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet systematisch onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rizatriptan of een van de bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van monoamineoxidase (MAO)-remmers of gebruik binnen twee weken na stopzetting van behandeling met een MAO-remmer (Zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

MAXALT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

MAXALT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA).

Matig ernstige of ernstige hypertensie of onbehandelde lichte hypertensie.

Vastgestelde coronaire hartziekte, waaronder ischemische hartziekte (angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of vastgestelde stille ischemie), objectieve en subjectieve symptomen van ischemische hartziekte, of Prinzmetal-angina.

Perifeer vaatlijden

Gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminepreparaten (waaronder methysergide) of andere 5HT_{1D}-receptoragonisten.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

MAXALT dient alleen te worden toegediend aan patiënten bij wie een duidelijke diagnose migraine is gesteld. MAXALT dient niet te worden toegediend aan patiënten met basilaire of hemiplegische migraine.

MAXALT dient niet te worden gebruikt ter behandeling van “atypische” hoofdpijnen, dat wil zeggen, die welke verband kunnen houden met een mogelijk ernstige aandoening (bijvoorbeeld beroerte, aneurysmaruptuur) waarbij cerebrovasculaire vasoconstrictie schadelijk kan zijn.

Net als voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten geldt, mag rizatriptan zonder voorafgaande beoordeling niet worden gegeven aan patiënten bij wie niet-herkende hartziekte waarschijnlijk is of aan patiënten met risico op coronaire hartziekten (CHZ) (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, rokers, mannen boven de 40-jarige leeftijd, postmenopauzale vrouwen, patiënten met een bundeltakblok en patiënten met een sterk familiair voorkomen van CHZ). Patiënten met vastgestelde CHZ dienen geen MAXALT te krijgen (zie Contra-indicaties).

Als er symptomen optreden die passen bij ischemische hartziekte, moet de patiënt lege artis worden onderzocht.

Andere 5-HT_{1D}-agonisten (zoals sumatriptan) mogen niet gelijktijdig met MAXALT worden gebruikt.

Het wordt aangeraden om tenminste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat overgegaan wordt op toediening van ergotaminepreparaten (zoals ergotamine, dihydro-ergotamine of methysergide). Er moet na toediening van een ergotaminepreparaat minstens 24 uur verstrijken voordat rizatriptan wordt gegeven. Hoewel er in klinisch farmacologisch onderzoek waarin 16 gezonde mannen oraal rizatriptan en parenteraal ergotamine kregen, geen additieve vasospastische effecten zijn waargenomen, zijn dergelijke additieve effecten theoretisch mogelijk (zie Contra-indicaties).

De hoeveelheid lactose per tablet (30,25 mg in de tablet 5 mg en 60,50 mg in de tablet 10 mg) is waarschijnlijk niet voldoende om de specifieke symptomen van lactose-intolerantie op te wekken.

Bij patiënten die substraten van CYP 2D6 gebruiken, moet rekening worden gehouden met de kans op interacties (Zie Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers: Rizatriptan wordt voornamelijk via monoamineoxidase subtype A (MAO-A) gemetaboliseerd. De plasmaconcentraties van rizatriptan en de actieve N-monodesmethylmetaboliet werden door gelijktijdige toediening van een selectieve, reversibele MAO-A-remmer verhoogd. Soortgelijke of sterkere effecten worden verwacht bij niet-selectieve irreversibele MAO-remmers. Toediening van MAXALT aan patiënten die MAO-remmers gebruiken, is gecontra-indiceerd (zie ook Contra-indicaties).

Bètablokkers: De plasmaconcentraties van rizatriptan kunnen door gelijktijdige toediening van propranolol worden verhoogd. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een 'first-pass' metabolische interactie tussen de twee geneesmiddelen omdat MAO-A een rol bij het metabolisme van zowel rizatriptan als propranolol speelt. Deze interactie leidt tot een gemiddelde toename in AUC en C_{max} van 70-80%. Bij patiënten die propranolol ontvangen, moet de 5 mg dosis van MAXALT worden gebruikt (zie ook Dosering en wijze van toediening). In een geneesmiddelinteractieonderzoek veranderden nadolol en metoprolol de plasmaconcentratie van rizatriptan niet. In in vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen veranderden timolol en atenolol het metabolisme van rizatriptan niet.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs): Als rizatriptan met paroxetine werd toegediend, werden er geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties waargenomen. Maar de theoretische kans op het optreden van een serotoninesyndroom (zwakte, hyperreflexie, coördinatiestoornissen) kan bij gelijktijdige behandeling met SSRIs niet worden uitgesloten.

Rizatriptan remt cytochroom P450 2D6 (CYP 2D6) *in vitro* in concentraties (dat wil zeggen K_i) die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de C_{max} bij patiënten. Er zijn geen gegevens over klinische interacties. Als rizatriptan wordt toegediend aan patiënten die CYP 2D6-substraten gebruiken, moet de kans op een interactie in ogenschouw worden genomen.

Voedsef: De absorptie van rizatriptan wordt ongeveer 1 uur uitgesteld als het samen met voedsel wordt toegediend. Als rizatriptan na gebruik van voedsel wordt toegediend, kan het effect daarom later intreden (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen, absorptie).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap

De veiligheid van rizatriptan bij gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld. In dieronderzoek zijn er bij hogere dan therapeutische

equivalente doses geen schadelijke effecten waargenomen ten aanzien van de ontwikkeling van de embryo of foetus, of het verloop van de dracht, de geboorte of de postnatale ontwikkeling.

Omdat dieronderzoek naar de voortplanting en ontwikkeling niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de reactie bij mensen, moet MAXALT alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Gebruik tijdens borstvoeding

Bij onderzoek bij ratten bleek dat rizatriptan in hoge mate in de moedermelk wordt opgenomen. Er werden alleen voorbijgaande, zeer lichte verlagingen in het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen waargenomen als de systemische blootstelling bij de moeder ruim boven de maximale blootstelling bij mensen was. Er zijn geen gegevens bij mensen.

Daarom moet voorzichtigheid worden betracht als rizatriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van neonati moet zo laag mogelijk worden gehouden door tot 24 uur na behandeling geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Migraine of behandeling met MAXALT kan bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken. Ook is bij sommige patiënten die MAXALT kregen duizeligheid gemeld. Daarom moeten patiënten nagaan in hoeverre zij tijdens hun migraineaanval en na toediening van MAXALT complexe taken kunnen verrichten.

4.8 Bijwerkingen

MAXALT is gedurende een jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek bij meer dan 3600 patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen waren duizeligheid, slaperigheid en asthenie/vermoeidheid.

De overige bijwerkingen bij patiënten die één of meer doses MAXALT 5 of 10 mg tijdens kortdurend (incidentie \geq 1% en hoger dan placebo) of langdurig (incidentie \geq 1%) klinisch onderzoek kregen, waren onder meer, in volgorde van afnemende frequentie per lichaamssysteem:

Lichaam als geheel: buikpijn, pijn op de borst

Cardiovasculair: palpitaties, tachycardie

Spijvertering: misselijkheid, braken, droge mond, diarree, dyspepsie, dorst

Musculoskeletaal: nekpijn, stijfheid, plaatselijk gevoel van zwaarte, plaatselijk beklemd gevoel, spierzwakte

Zenuwstelsel: hoofdpijn, paresthesieën, verminderde scherpheid van geest, slapeloosheid, hyperesthesie, tremoren, ataxie, nervositeit, vertigo, disoriëntatie

Ademhaling: ongemak aan de pharynx, dyspnoe

Huid: roodheid in het gezicht, pruritus, transpiratie, urticaria

Zintuigen: wazig zien

Overige: opvliegers.

Syncope en hypertensie zijn zelden ($\leq 0,1\%$ van de patiënten) waargenomen.

4.9 Overdosering

Rizatriptan 40 mg (toegediend als eenmalige dosis of als twee doses met een tussenpoos van twee uur) werd bij meer dan 300 patiënten over het algemeen goed verdragen; de meest voorkomende met het geneesmiddel samenhangende bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid.

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin 12 personen rizatriptan kregen in een totale cumulatieve dosis van 80 mg (binnen vier uur toegediend), kregen twee personen syncope en/of bradycardie. Bij een 29-jarige vrouw ontstond braken met bradycardie en duizeligheid, dat drie uur na een totale doses van 80 mg rizatriptan (gedurende twee uur toegediend) begon. Een uur na het begin van de andere symptomen werd een derde graads A-V-block waargenomen dat op atropine reageerde. De tweede persoon, een 25-jarige man, kreeg direct na een pijnlijke venapunctie voorbijgaande duizeligheid, syncope, incontinentie en systolische pauze van 5 seconden (op de ECG-monitor). De venapunctie werd twee uur nadat de persoon in totaal 80 mg rizatriptan (gedurende vier uur toegediend) had gekregen, verricht.

Daarnaast zou, op grond van de farmacologie van rizatriptan na een overdosering hypertensie of een ander ernstiger cardiovasculair symptoom kunnen optreden. Bij patiënten bij wie een overdosering van MAXALT wordt vermoed, moet gastro-intestinale decontaminatie (bijv. maagspoeling gevolgd door geactiveerde kool) worden overwogen. Zelfs bij afwezigheid van klinische symptomen moet de patiënt minstens 12 uur klinisch en electrocardiografisch worden geobserveerd.

Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties rizatriptan is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

ATC-Code: NO2C C04.

Rizatriptan bindt zich selectief en met hoge affiniteit aan humane 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren en heeft weinig tot geen effect op of farmacologische werkzaamheid bij 5-HT₂-, 5-HT₃-; adrenerge alfa₁-, alfa₂- of beta-; D₁-, D₂-, dopaminerge, histamine H₁-, muscarine- of benzodiazepinereceptoren.

De therapeutische werkzaamheid van rizatriptan bij de behandeling van migrainehoofdpijn zou kunnen worden toegeschreven aan de agonistische effecten op de 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren op de extracerebrale intracraniale bloedvaten waarvan men vermoedt dat deze tijdens een aanval verwijd raken,

en op de sensorische trigeminuszenuwen die deze innerveren. Activering van deze 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren kan leiden tot de constrictie van pijnveroorzakende intracranieële bloedvaten en remming van de afgifte van neuropeptiden waardoor de ontsteking in gevoelige weefsels afneemt en de centrale pijnvoorgifte via centrale trigeminuszenuwen wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

De werkzaamheid van tabletten MAXALT bij de acute behandeling van migraineaanvallen is vastgesteld in vier placebo-gecontroleerde multicenter-onderzoeken bij meer dan 2000 patiënten die tot een jaar lang MAXALT 5 of 10 mg kregen. Vanaf 30 minuten na toediening trad verlichting van de hoofdpijn op, de response rate (d.w.z. vermindering van matige tot ernstige hoofdpijn tot geen of lichte pijn) twee uur na behandeling was 67-77% voor de tablet 10 mg, 60-63% voor de tablet 5 mg en 23-40% voor placebo. Hoewel patiënten die aanvankelijk niet op behandeling met MAXALT reageerden niet voor dezelfde aanval nog een dosis kregen, kunnen zij bij een volgende aanval over het algemeen wel reageren. MAXALT gaf een vermindering van het onvermogen tot normaal functioneren en verlichtte de met migraineaanvallen gepaard gaande misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt rizatriptan snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de tablet is ongeveer 40-45%, en de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt na ongeveer 1-1,5 uur bereikt (T_{max}). Toediening van een orale tablettdosis met een vetrijk ontbijt had geen effect op de mate van absorptie van rizatriptan, maar de absorptie was voor ongeveer één uur vertraagd.

Verdeling

Er is minimale binding (14%) van rizatriptan aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume bij mannen is ongeveer 140 liter, bij vrouwen 110 liter.

Biotransformatie

Rizatriptan wordt voornamelijk via oxidatieve deaminering door monoamineoxidase-A (MAO-A) in de farmacologisch onwerkzame metaboliet indolazijnzuur omgezet. N-monodesmethyl-rizatriptan, een metaboliet met een soortgelijke werkzaamheid aan die van de moederverbinding bij de 5-HT_{1B/1D}-receptor, wordt in geringe mate gevormd maar draagt niet substantieel aan de farmacodynamische werkzaamheid van rizatriptan bij. De plasmaconcentratie van N-monodesmethyl-rizatriptan is ongeveer 14% van die van de moederverbinding en wordt met een ongeveer gelijke snelheid geëlimineerd. Andere minder belangrijke metabolieten zijn onder meer de N-oxide- en de 6-hydroxyverbinding, en het sulfaatconjugaat van de 6-hydroxymetaboliet. Geen van deze metabolieten is farmacologisch actief. Na orale toediening van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan vertegenwoordigt rizatriptan ongeveer 17% van de in het plasma circulerende radioactiviteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening neemt de AUC in een doseringsgebruik van 10-60 µg/kg bij mannen proportioneel en bij vrouwen bijna proportioneel met de dosis toe. Na orale toediening neemt de AUC in een bereik van 2,5-10 mg bijna proportioneel met de dosis toe. De plasmahalfwaardetijd van rizatriptan is bij mannen en vrouwen ongeveer 2-3 uur. De plasmaklaring van rizatriptan is gemiddeld ongeveer 1000-1500 ml/min bij mannen en ongeveer 900-1100 ml/min bij vrouwen; ongeveer 20-30% hiervan is renale klaring. Na een orale dosis van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan wordt ongeveer 80% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden; ongeveer 10% van de dosis wordt met de feces uitgescheiden. Hieruit blijkt dat de metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden.

Zoals op grond van het first-pass metabolisme kan worden verwacht, wordt ongeveer 14% van een orale dosis als onveranderd rizatriptan in de urine uitgescheiden terwijl 51% als indolazijnzuur wordt uitgescheiden. Niet meer dan 1% wordt als de actieve N-monodesmethylnmetaboliet in de urine uitgescheiden.

Er treedt geen van dag tot dag geneesmiddelaccumulatie op als rizatriptan wordt toegediend volgens het maximale doseringsschema.

Kenmerken bij de patiënt

Patiënten met een migraineaanval: een migraineaanval heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rizatriptan.

Geslacht: De AUC van rizatriptan (10 mg oraal) was bij mannen ongeveer 25% lager dan bij vrouwen, de C_{max} was 11% lager, en de T_{max} trad op ongeveer hetzelfde tijdstip op. Dit klaarblijkelijke farmacokinetische verschil had geen klinische betekenis.

Ouderen: De bij ouderen waargenomen plasmaconcentraties van rizatriptan (leeftijd 65-77 jaar) kwamen overeen met die welke bij jongeren waren waargenomen.

Leverfunctiestoornis (Child-Pugh's score 5-6): Na orale toediening aan patiënten met een door lichte tot matige alcoholcirrose van de lever veroorzaakte leverfunctiestoornis, kwamen de plasmaconcentraties van rizatriptan overeen met die welke bij jonge mannen en vrouwen werden gezien. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh's score 7) werd een aanzienlijke toename in de AUC (50%) en C_{max} (20%) waargenomen.

Nierfunctiestoornis: Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-60 ml/min per 1,73 m²) was de AUC van rizatriptan niet significant anders dan die bij gezonde personen. Bij hemodialysepatiënten (creatinineklaring < 10 ml/min per 1,73 m²) was de AUC voor rizatriptan ongeveer 44% groter dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De maximale plasmaconcentratie voor

rizatriptan bij patiënten met alle maten van nierfunctiestoornis kwam overeen met die bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsstudies heeft conventioneel onderzoek naar toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxische effecten op voortplanting en ontwikkeling, veiligheidsfarmacologie, en farmacokinetiek en metabolisme geen risico's voor mensen aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Per tablet bevat MAXALT de volgende onwerkzame bestanddelen: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, gepregelatineerd maïszetmeel, ijzeroxide (rood) E172, en magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium doordrukstrip, verpakkingen van 3 of 6 tabletten.

6.6. Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Geen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Postbus 581
2003 PC HAARLEM
Tel.: 023 - 5153 153

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 21815 (5 mg), RVG 21816 (10 mg).

9. DATUM EERSTE GOEDKEURING VAN DE SAMENVATTING

12 februari 1998

10. DATUM VAN (GEDEELTELIJK) GEREVISEERDE TEKST

9 juni 1998

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAXALT[®] SMELT 5 mg
MAXALT SMELT 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere 5 mg smelttablet bevat 5 mg rizatriptan (overeenkomend met 7,265 mg van het benzoaatzout).

Iedere 10 mg smelttablet bevat 10 mg rizatriptan (overeenkomend met 14,53 mg van het benzoaatzout).

3. FARMACEUTISCHE VORM

smelttabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

MAXALT SMELT dient niet profylactisch te worden toegepast. MAXALT smelttabletten hoeven niet met vloeistof te worden ingenomen.

De smelttablet is verpakt in een blister in een sachet van aluminiumfolie. Patiënten moeten de instructie krijgen om de blister niet uit de sachet te halen tot zij de smelttablet gaan innemen. Dan wordt de blisterverpakking met droge handen geopend en de smelttablet op de tong geplaatst, waar deze oplost en met het speeksel kan worden doorgeslikt.

MAXALT is ook beschikbaar in tabletvorm.

De smelttablet kan worden gebruikt in situaties waarin geen vloeistof beschikbaar is, of ter voorkoming van misselijkheid en braken welke bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden. Gezien de tragere absorptie van rizatriptan is het mogelijk dat het effect later intreedt.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 10 mg.

-*volgende doses*: volgende doses mogen met een tussenpoos van minimaal twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mag niet meer dan 2 doses worden ingenomen.

- *bij terugkerende hoofdpijn binnen 24 uur*: Als na aanvankelijke symptomatische verlichting de hoofdpijn terugkeert, mag één volgende dosis worden ingenomen, met inachtneming van de bovenbeschreven beperkingen.

- *bij uitblijvende reactie*: Bij uitblijvende effectiviteit van de eerste dosis is de werkzaamheid van een tweede dosis ter behandeling van dezelfde aanval niet in gecontroleerd klinisch onderzoek bestudeerd. Dus als een patiënt niet op de eerste dosis reageert, moet er voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen.

Uit klinisch onderzoek blijkt dat patiënten die niet op de behandeling van een aanval reageren, waarschijnlijk wel op de behandeling van een volgende aanval zullen reageren.

Bij sommige patiënten moet de behandeling met een lagere dosis (5 mg) MAXALT SMELT worden ingesteld, met name bij de volgende patiëntgroepen:

- patiënten die propranolol gebruiken. Zij moeten propranolol minstens twee uur voor of na gebruik van rizatriptan innemen (zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie
- patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie

De doses moeten met een tussenpoos van minstens twee uur worden ingenomen, per periode van 24 uur mogen niet meer dan twee doses worden ingenomen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij kinderen zijn niet vastgesteld; daarom wordt MAXALT SMELT niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

Patiënten ouder dan 65 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet systematisch onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rizatriptan of een van de bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van monoamineoxidase (MAO)-remmers of gebruik binnen twee weken na stopzetting van behandeling met een MAO-remmer (Zie ook Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

MAXALT SMELT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

MAXALT SMELT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA).

Matig ernstige of ernstige hypertensie of onbehandelde lichte hypertensie.

Vastgestelde coronaire hartziekte, waaronder ischemische hartziekte (angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of vastgestelde stille ischemie), objectieve en subjectieve symptomen van ischemische hartziekte, of Prinzmetal-angina.

Perifeer vaatlijden

Gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminepreparaten (waaronder methysergide) of andere 5HT_{1D}-receptoragonisten.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

MAXALT SMELT dient alleen te worden toegediend aan patiënten bij wie een duidelijke diagnose migraine is gesteld. MAXALT SMELT dient niet te worden toegediend aan patiënten met basilaire of hemiplegische migraine.

MAXALT SMELT dient niet te worden gebruikt ter behandeling van “atypische” hoofdpijnen, dat wil zeggen, die welk verband kunnen houden met een mogelijk ernstige aandoening (bijvoorbeeld beroerte, aneurysmaruptuur) waarbij cerebrovasculaire vasoconstrictie schadelijk kan zijn.

Net als voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten geldt, mag rizatriptan zonder voorafgaande beoordeling niet worden gegeven aan patiënten bij wie niet-herkende hartziekte waarschijnlijk is of aan patiënten met risico op coronaire hartziekten (CHZ) (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, rokers, mannen boven de 40-jarige leeftijd, postmenopauzale vrouwen, patiënten met een bundeltakblok en patiënten met een sterk familiair voorkomen van CHZ). Patiënten met vastgestelde CHZ dienen geen MAXALT SMELT te krijgen (zie Contra-indicaties).

Als er symptomen optreden die passen bij ischemische hartziekte, moet de patiënt lege artis worden onderzocht.

Andere 5-HT_{1D}-agonisten (zoals sumatriptan) mogen niet gelijktijdig met MAXALT SMELT worden gebruikt.

Het wordt aangeraden om tenminste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat wordt overgegaan op toediening van ergotaminepreparaten (zoals ergotamine, dihydro-ergotamine of methysergide). Er moet na toediening van een ergotaminepreparaat minstens 24 uur verstrijken voordat rizatriptan wordt gegeven. Hoewel er in klinisch farmacologisch onderzoek waarin 16

gezonde mannen oraal rizatriptan en parenteraal ergotamine kregen, geen additieve vasospastische effecten zijn waargenomen, zijn dergelijke additieve effecten theoretisch mogelijk (zie Contra-indicaties).

Fenylketonurie: patiënten met fenylketonurie moeten worden geïnformeerd dat MAXALT smelttabletten fenylalanine (een component van aspartaam) bevatten. Elke smelttablet MAXALT SMELT 5 mg bevat 1,05 mg fenylalanine en elke smelttablet MAXALT SMELT 10 mg bevat 2,10 mg fenylalanine.

Bij patiënten die substraten van CYP 2D6 gebruiken, moet rekening worden gehouden met de kans op interacties (Zie Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers: Rizatriptan wordt voornamelijk via monoamineoxidase subtype A (MAO-A) gemetaboliseerd. De plasmaconcentraties van rizatriptan en de actieve N-monodesmethylmetabooliet werden door gelijktijdige toediening van een selectieve, reversibele MAO-A-remmer verhoogd. Soortgelijke of sterkere effecten worden verwacht bij niet-selectieve irreversibele MAO-remmers. Toediening van MAXALT SMELT aan patiënten die MAO-remmers gebruiken, is gecontra-indiceerd (zie ook Contra-indicaties).

Bètablokkers: De plasmaconcentraties van rizatriptan kunnen door gelijktijdige toediening van propranolol worden verhoogd. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een 'first-pass' metabolische interactie tussen de twee geneesmiddelen omdat MAO-A een rol bij het metabolisme van zowel rizatriptan als propranolol speelt. Deze interactie leidt tot een gemiddelde toename in AUC en C_{max} van 70-80%. Bij patiënten die propranolol ontvangen, moet de 5 mg dosis van MAXALT SMELT worden gebruikt (zie ook Dosering en wijze van toediening). In een geneesmiddelinteractie onderzoek veranderden nadolol en metoprolol de plasmaconcentratie van rizatriptan niet. In in vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen veranderden timolol en atenolol het metabolisme van rizatriptan niet.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs): Als rizatriptan met paroxetine werd toegediend, werden er geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties waargenomen. Maar de theoretische kans op het optreden van een serotoninesyndroom (zwakte, hyperreflexie, coördinatiestoornissen) kan bij gelijktijdige behandeling met SSRIs niet worden uitgesloten.

Rizatriptan remt cytochroom P450 2D6 (CYP 2D6) *in vitro* in concentraties (dat wil zeggen K_i) die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de C_{max} bij patiënten. Er zijn geen gegevens over klinische interacties. Als rizatriptan wordt toegediend aan patiënten die CYP 2D6-substraten gebruiken, moet de kans op een interactie in ogenschouw worden genomen.

Voedsel: Het effect van voedsel op de absorptie van rizatriptan uit de smelttablet is niet onderzocht. Voor tabletten rizatriptan wordt de T_{max} ongeveer 1 uur later bereikt als de tabletten na inname van voedsel worden toegediend. Als de smelttablet na een maaltijd wordt toegediend, kan de absorptie van rizatriptan nog verder vertraagd worden (Zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen, absorptie).

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap

De veiligheid van rizatriptan bij gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld. In dieronderzoek zijn er bij hogere dan therapeutische equivalente doses geen schadelijke effecten waargenomen ten aanzien van de ontwikkeling van de embryo of foetus, of het verloop van de dracht, de geboorte of de postnatale ontwikkeling.

Omdat dieronderzoek naar de voortplanting en ontwikkeling niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de reactie bij mensen, moet MAXALT alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Gebruik tijdens borstvoeding

Bij onderzoek bij ratten bleek dat rizatriptan in hoge mate in de moedermelk wordt opgenomen. Er werden alleen voorbijgaande, zeer lichte verlagingen in het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen waargenomen als de systemische blootstelling bij de moeder ruim boven de maximale blootstelling bij mensen was. Er zijn geen gegevens bij mensen.

Daarom moet voorzichtigheid worden betracht als rizatriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van neonati moet zo laag mogelijk worden gehouden door tot 24 uur na behandeling geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Migraine of behandeling met MAXALT SMELT kan bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken. Ook is bij sommige patiënten die MAXALT SMELT kregen duizeligheid gemeld. Daarom moeten patiënten nagaan in hoeverre zij tijdens hun migraineaanval en na toediening van MAXALT SMELT complexe taken kunnen verrichten.

4.8 Bijwerkingen

MAXALT (als tablet en smelttablet) is gedurende een jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek bij meer dan 3600 patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen waren duizeligheid, slaperigheid en asthenie/vermoeidheid.

De overige bijwerkingen bij patiënten die één of meer doses MAXALT 5 of 10 mg tijdens kortdurend (incidentie \geq 1% en hoger dan placebo) of langdurig (incidentie \geq 1%) klinisch onderzoek kregen, waren onder meer, in volgorde van afnemende frequentie per lichaamssysteem

Lichaam als geheel: buikpijn, pijn op de borst

Cardiovasculair: palpitaties, tachycardie

Spijvertering: misselijkheid, braken, droge mond, diarree, dyspepsie, dorst

Musculoskeletaal: nekpijn, stijfheid, plaatselijk gevoel van zwaarte, plaatselijk beklemd gevoel, spierzwakte

Zenuwstelsel: hoofdpijn, paresthesieën, verminderde scherpheid van geest, slapeloosheid, hyperesthesie, tremoren, ataxie, nervositeit, vertigo, disoriëntatie

Ademhaling: ongemak aan de pharynx, dyspnoe

Huid: roodheid in het gezicht, pruritus, transpiratie, urticaria

Zintuigen: wazig zien

Overige: opvliegers.

Syncope en hypertensie zijn zelden (\leq 0,1% van de patiënten) waargenomen.

4.9 Overdosering

Rizatriptan 40 mg (toegediend als eenmalige dosis of als twee doses met een tussenpoos van twee uur) werd bij meer dan 300 patiënten over het algemeen goed verdragen; de meest voorkomende met het geneesmiddel samenhangende bijwerkingen waren duizeligheid en slaperigheid.

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin 12 personen rizatriptan kregen in een totale cumulatieve dosis van 80 mg (binnen vier uur toegediend), kregen twee personen syncope en/of bradycardie. Bij een 29-jarige vrouw ontstond braken met bradycardie en duizeligheid, dat drie uur na een totale doses van 80 mg rizatriptan (gedurende twee uur toegediend) begon. Een uur na het begin van de andere symptomen werd een derde graads A-V-block waargenomen dat op atropine reageerde. De tweede persoon, een 25-jarige man, kreeg direct na een pijnlijke venapunctie voorbijgaande duizeligheid, syncope, incontinentie en systolische pauze van 5 seconden (op de ECG-monitor). De venapunctie werd twee uur nadat de persoon in totaal 80 mg rizatriptan (gedurende vier uur toegediend) had gekregen, verricht.

Daarnaast zou, op grond van de farmacologie van rizatriptan na een overdosering hypertensie of een ander ernstiger cardiovasculair symptoom kunnen optreden. Bij patiënten bij wie een overdosering van MAXALT SMELT wordt vermoed, moet gastro-intestinale decontaminatie (bijv. maagspoeling gevolgd door geactiveerde kool) worden overwogen. Zelfs bij afwezigheid van klinische symptomen moet de patiënt minstens 12 uur klinisch en elektrocardiografisch worden geobserveerd.

Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties rizatriptan is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

ATC-Code: NO2C C04.

Rizatriptan bindt zich selectief en met hoge affiniteit aan humane 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren en heeft weinig tot geen effect op of farmacologische werkzaamheid bij 5-HT₂-, 5-HT₃-; adrenerge alfa₁-, alfa₂- of beta-; D₁-, D₂-, dopaminerge, histamine H₁-, muscarine- of benzodiazepinereceptoren.

De therapeutische werkzaamheid van rizatriptan bij de behandeling van migrainehoofdpijn zou kunnen worden toegeschreven aan de agonistische effecten op de 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren op de extracerebrale intracraniële bloedvaten waarvan men vermoedt dat deze tijdens een aanval verwijd raken en op de sensorische trigeminuszenuwen die deze innerveren. Activering van deze 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren kan leiden tot de constrictie van pijnveroorzakende intracraniële bloedvaten en remming van de afgifte van neuropeptiden waardoor de ontsteking in gevoelige weefsels afneemt en de centrale pijnstofafgifte via centrale trigeminuszenuwen wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

In een placebo-gecontroleerd onderzoek met MAXALT SMELT was de werkzaamheid van de smelttablet vergelijkbaar met die welke werd waargenomen in overeenkomstig opgezette studies met tabletten MAXALT. Vanaf een uur na toediening kan het effect merkbaar zijn. Twee uur na toediening was de frequentie van verlichting bij met MAXALT SMELT behandelde patiënten ongeveer 66% tegen 47% in de placebogroep. MAXALT SMELT gaf een vermindering van het onvermogen tot normaal functioneren en verlichtte de met migraineaanvallen gepaard gaande misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

MAXALT SMELT stelt migrainepatiënten in staat de migraineaanval te behandelen zonder vloeistof door te slikken. Daardoor kunnen de patiënten hun medicatie eerder innemen als er bijvoorbeeld geen vloeistof beschikbaar is, en mogelijke verergering van de gastro-intestinale symptomen door het doorslikken van vloeistof voorkomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt rizatriptan snel en volledig geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de smelttablet is ongeveer 40-45%, en de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt na ongeveer 1,6-2,5 uur bereikt (T_{max}).

De tijd die na toediening van de rizatriptan als smelttablet nodig is om de maximale plasmaconcentratie te bereiken is 30 tot 60 minuten langer dan bij de gewone tabletten.

Verdeling

Er is minimale binding (14%) van rizatriptan aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume bij mannen is ongeveer 140 liter, bij vrouwen 110 liter.

Biotransformatie

Rizatriptan wordt voornamelijk via oxidatieve deaminering door monoamineoxidase-A (MAO-A) in de farmacologisch onwerkzame metaboliet indolazijnzuur omgezet. N-monodesmethyl-rizatriptan, een metaboliet met een soortgelijke werkzaamheid aan die van de moederverbinding bij de 5-HT_{1B/1D}-receptor, wordt in geringe mate gevormd maar draagt niet substantieel aan de farmacodynamische werkzaamheid van rizatriptan bij. De plasmaconcentratie van N-monodesmethyl-rizatriptan is ongeveer 14% van die van de moederverbinding en wordt met een ongeveer gelijke snelheid geëlimineerd. Andere minder belangrijke metabolieten zijn onder meer de N-oxide- en de 6-hydroxyverbinding, en het sulfaatconjugaat van de 6-hydroxymetaboliet. Geen van deze metabolieten is farmacologisch actief. Na orale toediening van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan vertegenwoordigt rizatriptan ongeveer 17% van de in het plasma circulerende radioactiviteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening neemt de AUC in een doseringsgebruik van 10-60 µg/kg bij mannen proportioneel en bij vrouwen bijna proportioneel met de dosis toe. Na orale toediening neemt de AUC in een bereik van 2,5-10 mg bijna proportioneel met de dosis toe. De plasmahalfwaardetijd van rizatriptan is bij mannen en vrouwen ongeveer 2-3 uur. De plasmaklaring van rizatriptan is gemiddeld ongeveer 1000-1500 ml/min bij mannen en ongeveer 900-1100 ml/min bij vrouwen; ongeveer 20-30% hiervan is renale klaring. Na een orale dosis van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan wordt ongeveer 80% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden; ongeveer 10% van de dosis wordt met de feces uitgescheiden. Hieruit blijkt dat de metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden.

Zoals op grond van het first-pass metabolisme kan worden verwacht, wordt ongeveer 14% van een orale dosis als onveranderd rizatriptan in de urine uitgescheiden terwijl 51% als indolazijnzuur wordt uitgescheiden. Niet meer dan 1% wordt als de actieve N-monodesmethylmetaboliet in de urine uitgescheiden.

Er treedt geen van dag tot dag geneesmiddelaccumulatie op als rizatriptan wordt toegediend volgens het maximale doseringsschema.

Kenmerken bij de patiënt

De volgende gegevens zijn gebaseerd op studies met de tabletformulering.

Patiënten met een migraineaanval: een migraineaanval heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rizatriptan.

Geslacht: De AUC van rizatriptan (10 mg oraal) was bij mannen ongeveer 25% lager dan bij vrouwen, de C_{max} was 11% lager, en de T_{max} trad op ongeveer hetzelfde tijdstip op. Dit klaarblijkelijke farmacokinetische verschil had geen klinische betekenis.

Ouderen: De bij ouderen waargenomen plasmaconcentraties van rizatriptan (leeftijd 65-77 jaar) ingenomen als tablet, kwamen overeen met die welke bij jongeren waren waargenomen.

Leverfunctiestoornis (Child-Pugh's score 5-6): Na orale toediening aan patiënten met een door lichte tot matige alcoholcirrose van de lever veroorzaakte leverfunctiestoornis, kwamen de plasmaconcentraties van rizatriptan, ingenomen als tablet, overeen met die welke bij jonge mannen en vrouwen werden gezien. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh's score 7) werd een aanzienlijke toename in de AUC (50%) en C_{max} (20%) waargenomen.

Nierfunctiestoornis: Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring 10-60 ml/min per 1,73 m²) was de AUC van rizatriptan, ingenomen als tablet, niet significant anders dan die bij gezonde personen. Bij hemodialysepatiënten (creatinineklaring < 10 ml/min per 1,73 m²) was de AUC voor rizatriptan ongeveer 44% groter dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De maximale plasmaconcentratie voor rizatriptan bij patiënten met alle maten van nierfunctiestoornis kwam overeen met die bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische veiligheidsstudies heeft conventioneel onderzoek naar toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, toxische effecten op voortplanting en ontwikkeling, veiligheidsfarmacologie, en farmacokinetiek en metabolisme geen risico's voor mensen aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Per smelttablet bevat MAXALT SMELT de volgende onwerkzame bestanddelen: gelatine, mannitol, glycine, aspartaam, en pepermuntsmaak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-bliester met één smelttablet in een aluminium sachet. Verpakkingen met 3 of 6 smelttabletten.

6.6 Gebruiksaanwijzing

De smelttablet is verpakt in een blister in een sachet van aluminiumfolie. Patiënten moeten de instructie krijgen om de blister niet uit de sachet te halen tot zij de smelttablet gaan innemen. Dan wordt de blisterverpakking met droge handen geopend en de smelttablet op de tong geplaatst, waar deze oplost en met het speeksel kan worden doorgeslikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Postbus 581
2003 PC HAARLEM
Tel.: 023 - 5153 153

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 21817 (5 mg) en RVG 21818 (10 mg).

9. DATUM EERSTE GOEDKEURING VAN DE SAMENVATTING

12 februari 1998

10. DATUM VAN (GEDEELTELIJK) GEREVISEERDE TEKST

9 juni 1998

MAXALT® tabletten, MAXALT® SMELT smeltabletten**ALGEMEEN ADVIES**

Lees deze bijsluiter zorgvuldig voordat u het geneesmiddel gaat innemen, zelfs als u het net met een herhalingsrecept hebt gekregen. Bepaalde informatie kan inmiddels zijn veranderd. Bedenk dat uw arts dit geneesmiddel alleen voor u heeft voorgeschreven. Geef het nooit aan iemand anders.

WAT ZIT ER IN 'MAXALT' EN 'MAXALT SMELT' EN HOE ZIET DIT GENEESMIDDEL ERUIT?

De werkzame stof in 'Maxalt' heet rizatriptan. Het is handig deze naam, rizatriptan, te kennen wanneer u naar het buitenland gaat. Daarnaast zitten er ook onwerkzame stoffen in een tablet, voornamelijk nodig om een stevige tablet te kunnen produceren. Dat zijn voor 'Maxalt' tabletten lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, gepregelatineerd maïszetmeel, ijzeroxide (E172) en magnesiumstearaat. Voor 'Maxalt Smelt' smeltabletten zijn dat gelatine, mannitol, glycine, aspartaam en pepermuntaroma.

Farmaceutische vorm en inhoud:

'Maxalt' tabletten en 'Maxalt Smelt' smeltabletten zijn in twee sterkes verkrijgbaar.

'Maxalt' tabletten 5 mg bevatten 5 mg rizatriptan, zijn capsulevormig, lichtroze, met aan een kant ingeslagen de code '266' en aan de ander kant 'MSD'.

'Maxalt' tabletten 10 mg bevatten 10 mg rizatriptan, zijn capsulevormig, lichtroze, met aan een kant ingeslagen de code 'MSD267' en aan de andere kant 'MAXALT'.

'Maxalt Smelt' smeltabletten van 5 en 10 mg bevatten respectievelijk 5 en 10 mg rizatriptan, zijn gebroken wit, rond van vorm en hebben aan één kant een verzonken driehoek (5 mg) of een verzonken vierkant (10 mg).

WAT IS 'MAXALT' VOOR EEN SOORT GENEESMIDDEL EN HOE WERKT HET?

'Maxalt' tabletten en 'Maxalt' Smelt smeltabletten behoren tot een klasse geneesmiddelen die de selectieve 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten worden genoemd. Het werkzame bestanddeel van 'Maxalt', rizatriptan vermindert de verwijding van bloedvaten rondom de hersenen.

'Maxalt' tabletten en 'Maxalt' Smelt smeltabletten worden in Nederland in de handel gebracht door:

Merck Sharp & Dohme B.V., Postbus 581, 2003 PC Haarlem, tel. 023-5153153.

'Maxalt' is in het register ingeschreven onder RVG 21815 (5 mg tablet) en RVG 21816 (10 mg tablet); 'Maxalt Smelt' onder RVG 21817 (5 mg smeltablet) en RVG 21818 (10 mg smeltablet).

WAAROM SCHRIJFT UW ARTS 'MAXALT' VOOR?

Uw arts heeft 'Maxalt' voorgeschreven ter behandeling van de hoofdpijnfase van uw migraineaanvallen.

WANNEER MAG U 'MAXALT' NIET GEBRUIKEN?

Als u overgevoelig (allergisch) bent voor een van de genoemde bestanddelen van 'Maxalt', mag u 'Maxalt' niet gebruiken. Wanneer u na het innemen van een geneesmiddel plotseling verschijnselen krijgt die u normaal niet hebt, bijvoorbeeld huiduitslag, galbulten of koorts, kunt u er in het algemeen van uitgaan dat u overgevoelig bent voor dat middel.

Overleg eerst met uw behandelend arts als één van onderstaande punten voor u van toepassing is.

Gebruik 'Maxalt' niet als u:

- allergisch bent voor een van de bestanddelen (zie paragraaf 'Wat is 'Maxalt'?)
- een matig ernstige of ernstig verhoogde bloeddruk of onbehandelde licht verhoogde bloeddruk hebt
- een hartaandoening, zoals pijn op de borst of een hartaanval hebt of hebt doorgemaakt of wanneer u symptomen heeft die op een hartaandoening lijken, een perifere vaatziekte of ernstige lever- of nierziekte hebt; of een beroerte (CVA) of voorbijgaand zuurstofgebrek in de hersenen (TIA) heeft gehad
- momenteel monoamineoxidase (MAO)-remmers (bepaalde middelen tegen depressie) gebruikt, of in de afgelopen 2 weken een MAO-remmer hebt gebruikt of gelijktijdig ergotaminepreparaten, zoals ergotamine of dihydro-ergotamine ter behandeling of methysergide ter preventie van een migraineaanval gebruikt (Zie ook 'Kan 'Maxalt' samen met andere geneesmiddelen gebruikt worden).
- gebruik rizatriptan ook niet gelijktijdig met andere 5HT_{1B/1D}-receptoragonisten, zoals sumatriptan, naratriptan of zolmitriptan.

Patiënten met fenylketonurie (een aangeboren stofwisselingsziekte waarbij u een tekort van een bepaald enzym hebt). U dient zich bewust te zijn van het feit dat 'Maxalt' Smelt smelttabletten fenylalanine (een bestanddeel van aspartaam) bevatten. Elke smelttablet 'Maxalt' Smelt 5 mg bevat 1,05 mg fenylalanine, en elke smelttablet 'Maxalt' Smelt 10 mg bevat 2,10 mg fenylalanine.

Kinderen:

Aangezien het effect van 'Maxalt' bij kinderen niet is onderzocht, dient 'Maxalt' niet te worden ingenomen door kinderen onder de 18 jaar.

Patiënten ouder dan 65 jaar

Er is geen informatie over het gebruik door personen ouder dan 65 jaar.

WAT MOET U UW ARTS VERTELLEN VOOR U DIT GENEESMIDDEL GAAT GEBRUIKEN?

De arts die u 'Maxalt' voorschrijft, moet op de hoogte zijn van alle ziekten die u vroeger hebt gehad of op dit moment hebt, vooral als u:

- risicofactoren voor een hartaandoening heeft, zoals
hoge bloeddruk of diabetes (suikerziekte)
roken
mannen boven de 40 jaar
postmenopauzale vrouwen

patiënten met een bundeltakblok
hartaandoeningen in de familie

- een nierfunctie- of leverfunctiestoornis heeft
- allergieën hebt of hebt gehad
- overgevoelig bent voor lactose, aangezien de tablet een geringe hoeveelheid lactose bevat.
- alle middelen die u gebruikt of wilt gaan gebruiken, ook die welke u zonder recept hebt verkregen, en die welke u normaal bij migraine gebruikt.

Informeer uw arts over uw symptomen. Uw arts zal bepalen of u migraine hebt. U mag 'Maxalt' alleen voor een migraineaanval gebruiken. 'Maxalt' mag niet worden gebruikt ter behandeling van hoofdpijnen die door andere, mogelijk ernstigere aandoeningen worden veroorzaakt.

KAN 'MAXALT' SAMEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN WORDEN GEBRUIKT?

Het is belangrijk dat u uw arts vertelt welke middelen u nog meer gebruikt, ook als u ze zelf zonder recept gekocht hebt. Sommige middelen hebben invloed op elkaars werking. Gebruik 'Maxalt' niet met een geneesmiddel uit dezelfde klasse, zoals sumatriptan, naratriptan of zolmitriptan.

Gebruik 'Maxalt' niet als u een monoamineoxidase (MAO)-remmer (bepaald middel tegen depressie) gebruikt of als het minder dan twee weken geleden is dat u met het gebruik van een MAO-remmer bent gestopt.

Als u propranolol gebruikt, vraag uw arts dan om instructies over het gebruik van 'Maxalt' (zie paragraaf 'Hoeveel 'Maxalt' is gebruikelijk en wanneer?'). Gebruik geen 'Maxalt' binnen 24 uur na inname van ergotaminepreparaten zoals ergotamine of dihydro-ergotamine voor de behandeling van uw migraine of als u methysergide neemt ter preventie van uw migraine. U wordt geadviseerd om ten minste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat u overgaat op toediening van ergotaminepreparaten, en 24 uur na het gebruik van ergotamines voor toediening van rizatriptan.

Voedsel heeft invloed op de opname van rizatriptan. De opname na voedsel is langzamer.

KAN DIT GENEESMIDDEL WORDEN GEBRUIKT BIJ ZWANGERSCHAP OF BORSTVOEDING?

Het is onbekend of 'Maxalt' schadelijk voor een ongeboren baby is als het door een zwangere vrouw wordt gebruikt. Als u zwanger bent of wilt worden, overleg dan met uw arts of u 'Maxalt' moet gebruiken. Als u borstvoeding geeft of dat wilt geven, overleg dan met uw arts.

KAN DIT GENEESMIDDEL DE RIJVAARDIGHEID OF HET BEDIENEN VAN MACHINES BEINVLOEDEN?

Migraine of behandeling met 'Maxalt' kan bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken. Ook is bij sommige patiënten duizeligheid gemeld. Zorg dat u van uzelf weet hoe u op 'Maxalt' reageert vóór u gaat autorijden of machines gaat bedienen.

HOEVEEL 'MAXALT' IS GEBRUIKELIJK EN WANNEER?

De aanbevolen dosis is 10 mg. De 5 mg dosis moet gebruikt worden als u propranolol gebruikt, lichte tot matige nierfunctiestoornis of lichte tot matige leverfunctiestoornis heeft.

Uw arts heeft 'Maxalt' in een dosering van 5 of 10 mg per tablet of smelttablet voorgeschreven ter behandeling van uw migraineaanvallen. Als u een migraineaanval krijgt, neem dan het geneesmiddel volgens de voorschriften van uw arts in "Maxalt" dient niet te worden gebruikt om een migraineaanval te voorkomen.

De verpakking van de 'Maxalt' Smelt smelttabletten dient met droge handen geopend te worden. De smelttablet moet op de tong gelegd worden. Deze lost vanzelf op in het speeksel, dat u vervolgens doorslikt. De smelttablet kan worden gebruikt in situaties waarin geen vloeistof beschikbaar is, of ter voorkoming van misselijkheid en braken wat bij inname van een tablet met vloeistof kan optreden. Gezien de tragere absorptie van rizatriptan is het mogelijk dat het effect later intreedt.

'Maxalt' geeft bij de meeste migraineaanvallen verlichting. Maar bij sommige patiënten kunnen de migrainesymptomen binnen 24 uur terugkomen. Als de migraine bij u terugkomt, kunt u nog een dosis 'Maxalt' innemen. Wel moet u tussen de doses minstens twee uur wachten. Gebruik per 24 uur niet meer dan 2 doses 'Maxalt'.

Als u bij een migraineaanval niet op 'Maxalt' reageert, wordt aanbevolen niet nog een tablet ter behandeling van diezelfde aanval in te nemen.

Als u tijdens een migraineaanval niet gereageerd heeft op 'Maxalt', is er een kans dat u bij een volgende aanval wel weer op 'Maxalt' zult reageren.

Als u propranolol gebruikt, een lichte tot matige nierfunctiestoornis of een lichte tot matige leverfunctiestoornis heeft, moet u de 5-mg dosis van 'Maxalt' gebruiken tot maximaal 2 doses per 24 uur. Propranolol moet minstens twee uur voor of na 'Maxalt' worden ingenomen.

Als uw migraine erger wordt, neem dan contact op met uw arts.

OVERDOSERING

Als u (of iemand anders) per ongeluk teveel tabletten of smelttabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts zodat de passende maatregelen direct genomen kunnen worden.

WELKE BIJWERKINGEN ZIJN BEKEND?

In onderzoek waren de meest gemelde bijwerkingen duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid. Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen waren: maagstoornis of -pijn, diarree, pijn op de borst, plaatselijk gevoel van zwaarte of beklemming, nekpijn, stijfheid, spierzwakte, dorst, droge mond, keelklachten, tintelend gevoel, kortdurende roodheid in het gezicht, opvliegers, snelle hartslag, slapeloosheid, gestoorde coördinatie van de bewegingen, moeite met oriëntatie, nervositeit, verminderde scherphheid van geest, trillen, moeilijk ademen, transpireren, jeuk,

galbulten of wazig zien. Er zijn zeldzame meldingen van flauwvallen of hoge bloeddruk.

Als u één van de genoemde of andere ongebruikelijke symptomen krijgt, moet u dat uw arts direct melden. Als de symptomen aanhouden of erger worden, stel u dan onder medische behandeling.

Daarnaast moet u na inname van 'Maxalt' uw arts in kennis stellen van alle symptomen die op een allergische reactie zouden kunnen wijzen (bijv. uitslag of jeuk).

HOE IS 'MAXALT' HET BEST TE BEWAREN?

'Maxalt' kunt u het best bij kamertemperatuur (15-30°C) bewaren in de originele verpakking. Haal de 'Maxalt Smelt' smelttabletten niet uit de verpakking tot u het geneesmiddel gaat innemen. Op het doosje kunt u de uiterste gebruiksdatum vinden achter 'Niet te gebruiken na' en op de doordrukstrip achter 'exp', gevolgd door maand en jaar. Als de genoemde datum is verstreken, kunt u 'Maxalt' het best in de verpakking naar de apotheek terugbrengen. Berg de tabletten en smelttabletten zo op dat kinderen er niet bij kunnen.

Verwijder de doordrukverpakking van de smelttablet niet uit het aluminium zakje voordat u het geneesmiddel gaat innemen.

WAT IS MIGRAINE?

Migraine is een intense, bonzende, over het algemeen eenzijdige hoofdpijn die vaak misselijkheid, braken, lichtgevoeligheid en geluidsgevoeligheid veroorzaakt, bewegen maakt de pijn vaak erger. Volgens veel migrainepatiënten zijn de pijn en symptomen van migraine intenser dan de pijn en symptomen van een gewone hoofdpijn. Sommige mensen kunnen voorafgaande aan de hoofdpijn problemen bij het kijken hebben, zoals lichtflitsen, sterretjes of golflijntjes; dit wordt een aura genoemd. Dit duurt meestal niet langer dan 1 uur en verdwijnt weer vanzelf. Hierna begint de hoofdpijnfase. Zonder behandeling kan een migraineaanval 4 uur tot 1 à 2 dagen duren, of in zeldzame gevallen zelfs 3 volle dagen (72 uur). De migraineaanval kan ook vaak terugkomen. De ernst en frequentie van migraineaanvallen kan wisselen. De arts zal op grond van uw symptomen bepalen of u migraine hebt.

WAT KAN EEN MIGRAINEAANVAL IN GANG ZETTEN?

Bepaalde dingen kunnen bij sommige mensen een migraineaanval veroorzaken.

Enkele van deze uitlokkende factoren zijn:

- bepaalde voedingsmiddelen of dranken (bijv. kaas, chocolade, citrusvruchten, cafeïne, alcohol)
- stress
- gedragsverandering (bijv. te veel of te weinig slapen; een maaltijd overslaan, ander voedingspatroon)
- hormonale veranderingen bij vrouwen (bijv. menstruatie)

Als u begrijpt wat bij u de aanvallen veroorzaakt, kunt u mogelijk migraineaanvallen voorkomen of de frequentie ervan verminderen. Als u een hoofdpijndagboek bijhoudt, krijgt u zicht op de zaken die bij u mogelijk een aanval veroorzaken. Als u eenmaal weet waardoor de aanvallen worden veroorzaakt, kunnen u en uw arts de behandeling en uw levensstijl daarop afstemmen.

GOED OM TE WETEN

- 'Maxalt' tabletten en 'Maxalt Smelt' smelttabletten kunnen alleen door een arts worden voorgeschreven.
- Probeer voor het weekeinde en de vakantie altijd voldoende 'Maxalt' in voorraad te hebben.
- Het is handig dat uw partner of verzorger in geval van nood weet welke geneesmiddelen u gebruikt, maar ook dat u die informatie ergens hebt opgeschreven.
- In de bijsluiter staat hoe uw geneesmiddel eruit ziet. Het is van belang het juiste middel te nemen en daarom nooit een geneesmiddel in het donker uit te pakken.
- 'Maxalt' is alleen voorgeschreven omdat u migraineaanvallen heeft. Voor andere aandoeningen is het geen geschikt middel. Andere mensen mogen uw middel niet gebruiken, net zoals u nooit geneesmiddelen moet nemen die aan anderen zijn voorgeschreven.
- Wanneer u een migraineaanval hebt, neem uw geneesmiddel dan in volgens het voorschrift van uw arts. Als u nog vragen hebt, vraag uw arts of apotheker dan om meer gedetailleerde informatie over 'Maxalt' en migraine.

Deze bijsluiter is voor het laatst bijgewerkt in juli 1998

Wilt u meer weten over uw migraine? Neem dan contact op met de
Nederlandse Vereniging van Migrainepatiënten,
Postbus 50
7037 ZH Beek
Tel. 0316-532013

Graag ontvang ik gratis informatie over migraine.

Naam:
Adres:.....
Postcode + plaats:Tel.nr.:
Handtekening:

MSD Antwoordnummer 458, 2000 VC Haarlem

PUBLIC ASSESSMENT REPORT

Maxalt, tablets 5 mg and 10 mg, RVG 21815/6
Maxalt Smelt, oral lyophilisates 5 mg and 10 mg RVG 21817/8

Rizatriptan benzoate

Report version: **ADDENDUM**

Date: 2001-12-10

The first (original) Public Assessment Report was issued on 1999-02-17

GENERAL INFORMATION

Marketing Authorisation Holder: Merck, Sharp & Dohme B.V., Haarlem

Approved variations:

- Extension of shelf life (all presentations) from 2 to 3 years;
- Onset of effect of Maxalt Smelt 30 minutes following administration;
- Efficacy and safety in adolescents;
- Pharmacodynamic properties of rizatriptan when used during menstruation;
- New information on cardiovascular safety;
- Interaction with St. John's Wort.

Periodic safety updates: 21-01-1998 to 20-01-2001

- New information on adverse events
- Updated information on specific safety aspects: use during pregnancy and lactation

Changes made to SPC sections:

4.2 Posology & method of administration;
4.4 Warnings & precautions;
4.8 Adverse effects;
5.1 Pharmacodynamic properties;
5.2 Pharmacokinetic properties); 6.3 Shelf life

ABSTRACT

This addendum to the “National Public Assessment Report” on Maxalt and Maxalt Smelt gives an overview of the information submitted after registration of these medicinal products in the Netherlands (February 1998) and other EU member states (from June 1998).

After evaluation of data submitted, MEB approved several changes to the Summary of Product Characteristics (SPC, part IB1). For Maxalt Smelt, the onset of the effect, 30 minutes after administration, is now mentioned in section 5.1 Pharmacodynamic properties. Text in section 4.4 (Special warnings and precautions for use) emphasises information on cardiovascular safety. Consequently, the text is now more in line with the SPC of other “triptans”. A warning on interaction with St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*) preparations has been included. Sections 4.2 and 5.2 (Posology and Pharmacokinetics) have been updated with information on efficacy and safety of rizatriptan in adolescents. Section 5.1 mentions supplementary information on the efficacy of rizatriptan when used during menses.

Periodic Safety Update Reports (PSUR's) on post marketing experience with both Maxalt and Maxalt Smelt have been submitted. These reports comprise the period January 1998 up to January 2001 and additional information from the marketing authorisation holder in August 2001. The following adverse events are added to section SPC section 4.8: angio-oedema (e.g. facial oedema, tongue swelling, pharyngeal oedema), urticaria, wheezing, rash, toxic epidermal necrolysis and dysgeusia/bad taste.

The marketing authorisation holder submitted updated cumulative information on the safety of rizatriptan medication during pregnancy and lactation.

The shelf lives of both Maxalt and Maxalt Smelt have been extended from 2 to 3 years.

SAMENVATTING

Deze aanvulling op het Openbare beoordelingsrapport over Maxalt en Maxalt Smelt geeft een overzicht van de informatie die is overgelegd na registratie van deze geneesmiddelen in Nederland februari 1998) en andere landen van de Europese Unie (na juni 1998).

Na beoordeling van de overgelegde gegevens zijn verscheidene wijzigingen van de Samenvatting van de productkenmerken (deel IB1) goedgekeurd.

Over Maxalt Smelt staat nu in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen dat de werking 30 minuten na het innemen begint.

Voor zowel Maxalt als Maxalt Smelt legt de tekst van rubriek 4.4. (Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik) meer nadruk op aspecten van de cardiovasculaire veiligheid. Deze tekst is nu meer in overeenstemming met de productinformatie over andere triptanen. De rubrieken 4.2 en 5.2 (Dosering en Farmacokinetiek) zijn aangevuld met informatie over de effectiviteit en veiligheid bij adolescenten. Rubriek 5.1 Farmacodynamiek bespreekt ook de werking van rizatriptan bij het gebruik tijdens de menstruatie.

Voor zowel Maxalt als Maxalt Smelt zijn periodieke veiligheidsrapportages (PSUR's) ingediend over de periode januari 1998 tot januari 2001. De registratiehouder heeft aanvullende gegevens over de veiligheid overgelegd in augustus 2001. De volgende bijwerkingen zijn toegevoegd aan rubriek 4.8 van deel IB1:angio-oedeem (gezichtsoedeem, gezwollen tong en faryngaal oedeem), piepende ademhaling, huiduitslag (rash), urticaria, toxische epidermale necrolyse en dysgeusie (vreemde smaak in de mond).

Over veiligheid van het gebruik van rizatriptan tijdens de zwangerschap en de lactatie zijn cumulatieve rapportages ingediend.

De houdbaarheid van Maxalt en Maxalt Smelt is verlengd van 2 tot 3 jaar.

SCIENTIFIC DISCUSSION

INTRODUCTION

Following new information since the NPAR up to August 2001 from clinical trials and post-marketing surveillance data, the Summary of Product Characteristics of Maxalt and Maxalt Smelt has been modified. In general, it concerns information about:

- efficacy and safety of the product in adolescents;
 - efficacy of the product in relationship with menses;
 - cardiovascular safety of the product;
 - reported side effects of post-marketing data;
 - data collected during pregnancy;
 - shelf life.
-

CHEMICAL, PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS

Shelf life

The marketing authorisation holder submitted adequate stability data to allow the shelf life to be extended from 2 to 3 years. The storage conditions remained unchanged.

CLINICAL ASPECTS FOLLOWING POST-MARKETING EXPERIENCE

Clinical Efficacy

Onset of effect of Maxalt Smelt 30 minutes following administration

This change of the SPC was documented by one large out-patient, placebo-controlled, randomised, double-blind, parallel group study that evaluated the safety, tolerability, and efficacy of rizatriptan 5 and 10 mg Maxalt Smelt oral lyophilisates for the acute treatment of migraine. Treatment of an initial attack by a single dose could be followed by up to two additional doses within 24 hours of the initial dose for recurrence. The

number of patients per treatment group that entered the study was 211, 211 and 212 for rizatriptan 5 mg, rizatriptan 10 mg, and placebo, respectively. In this large clinical study, the slower onset of effect of Smelt tablets compared with conventional tablets was not confirmed. The argument of the applicant that the high placebo rate has masked the onset of effect in the original submitted material was endorsed. The percentage of patients reporting pain relief at 0.5h, 1h, and 1.5h with Maxalt does not clearly differ from the percentages reported in this study with Maxalt Smelt, whereas the placebo response in this new study is considerably lower. As a result, changes were carried out in the following two sections of the SPC of Maxalt Smelt:

Ad 4.2 Posology and method of administration

~~“However the onset of effect may be delayed due to slower absorption of rizatriptan” is deleted from this section.~~

Ad 5.1 Pharmacodynamic properties

“The efficacy of Maxalt oral lyophilisates in the acute treatment of migraine was established in two multicenter, randomised, placebo-controlled trials that were similar in design to the trials of Maxalt tablets. Onset of the effect occurred as early as 30 minutes following dosing. In one study (n=311), by two hours post dosing, relief rates in patients treated with Maxalt oral lyophilisates were approximately 66% for rizatriptan 5 and 10 mg, compared to 47% in the placebo group. In a larger study (n=547), by 2 hours post dosing, relief rates were 59% in patients treated with Maxalt oral lyophilisates 5 mg, and 74% after 10 mg, compared to 28% in the placebo group. Maxalt oral lyophilisates also relieved the disability, nausea, photophobia, and phonophobia which accompanied the migraine attacks.”

Efficacy and safety in adolescents

Sections 4.2 and 5.2 of the SPC have been updated with information on efficacy and safety of Maxalt and Maxalt Smelt in adolescents. Documentation consisted of two clinical studies performed in adolescents (12-18 years of age). The first study concerns a phase IV placebo-controlled study, the second study a pharmacokinetic study. The phase IV study was an outpatient, placebo-controlled, randomised, double blind and parallel study. The purpose of this study was to examine the safety, tolerability, and efficacy of rizatriptan 5 mg tablets for the acute treatment of moderate to severe migraine in adolescent patients (12 to 17 years of age). Treatment of an initial attack by a single dose could be followed by up to two additional doses within 24 hours of the initial dose for recurrence. The number of patients per treatment group that entered the study was 179 for rizatriptan 5 mg, and 181 for placebo, respectively. No significant difference was observed between rizatriptan 5 mg and placebo at 2 hours. This lack of difference could be explained by the high placebo response rates in this study. Consequently, the following changes in the SPC were carried out:

Section 4.2: Posology and method of administration: Paediatric patients

Children (under 12 years of age)

The use of Maxalt tablets in patients under 12 years is not recommended. There are no data available on the use of rizatriptan in children under 12 years of age. Therefore its use in this age group is not recommended.

Adolescents (12-17 years of age)

The use of Maxalt tablets in patients under 18 years of age is not recommended. In a placebo-controlled study, the efficacy of Maxalt tablets (5 mg) was not established superior to placebo. Adverse events observed in this clinical trial were similar in nature to those reported in clinical trials in adults. The use of Maxalt tablets in patients under 18 years of age is not recommended.

Oral lyophilisates

Section 4.2: Posology and method of administration: Paediatric patients

~~The use of Maxalt oral lyophilisates in patients under 18 year of age is not recommended. Safety and effectiveness of Maxalt oral lyophilisates in paediatric patients have not been evaluated. Therefore Maxalt oral lyophilisates are not recommended in paediatric patients under 18 years of age. In a placebo controlled study, the efficacy of Maxalt tablets (5 mg) was not established. Adverse events observed in this clinical trial were similar in nature to those reported in clinical trials in adults. In paediatric patients have not been evaluated.~~

The pharmacokinetic study was performed in twelve adolescent migraine patients. 6 females and 6 males, aged 13 – 18 years, who received one 10 mg rizatriptan tablet with 250 ml water after a fasting period of ca. 10 hours. Blood samples were taken pre-dose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after administration of the tablet. No differences in the AUC and C_{max} are observed between adolescents and adults when data are pooled of historic studies. Therefore, the following statement was deleted from the SPC:

Section 5.2: Pharmacokinetic properties: characteristics in patients

~~Adolescents (12-18 years): the mean AUC_{0-∞} and C_{max} of rizatriptan (10 mg orally) were about 12% and 19% higher in adolescents (n=12) as compared to historic data in adults, respectively.~~

Pharmacodynamic properties of rizatriptan when used during menstruation

The marketing authorisation holder has requested an update of section 5.1 of the Summary of Product characteristics with respect to efficacy of Maxalt in relationship with menses. This request was documented by a post-hoc meta-analysis using data from 2 short-term studies. A “menstrually associated attack” was defined as one occurring within ± 3 days of onset of recorded menstrual period. Efficacy parameters were pain relief, pain free, no nausea, no vomiting, no photophobia, no phonophobia, no functional disability (all at two hours), use of escape medication and recurrence within 25 hrs. A total of 2.402, 2.167 and 2.166 female patients were treated for the first migraine attack, second attack and both attacks, respectively. The overall analysis showed no clinically significant outcome results for menstrually and non-menstrually associated attacks. An analysis of the *menstrually only* related attacks demonstrated significant differences between rizatriptan and placebo for the majority of the efficacy parameters. It should be addressed that a direct association can not be definitively established because in this case only patients should have been included with attacks occurring exclusively within 1 or 2 days of the onset of menses.

For this reason the wording of the SPC revision is as follows:

Section 5.1 Pharmacodynamic effects

MAXALT remains effective in treating menstrually migraine, i.e. migraine that occurs within 3 days before or after the onset of menses.

Clinical safety

New information on cardiovascular safety

A text modification on cardiovascular safety has been included. The text is now more in line with the SPC of other `triptans`.

Newly implemented revision:

4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use

Following administration, rizatriptan can be associated with transient symptoms including chest pain and tightness which may be intense and involve the throat (see section 4.8 undesirable effects), where such symptoms are thought to indicate ischaemic heart disease, no further dose should be taken and appropriate evaluation should be carried out.

As with other 5 HT_{1B/1D} receptor agonists, rizatriptan should not be given, without prior evaluation to patients in whom unrecognised coronary artery disease (CAD) [e.g., patients with hypertension, diabetics, smokers, or users of nicotine substitution therapy, men over 40 years of age, postmenopausal women, patients with bundle branch block, and those with strong family history for CAD]. Cardiac evaluations may not identify every patient who has cardiac disease and, in very rare cases, serious cardiac events have occurred in patients without underlying cardiovascular disease when 5HT_{1B/1D} receptor agonists have been administered. Those in whom CAD is established should not be given Maxalt (see Contra-indications).

5HT_{1B/1D} receptor agonists have been associated with coronary vasospasm. In rare cases, myocardial ischaemia or infarction has been reported with 5HT_{1B/1D} receptor agonists including Maxalt (see undesirable effects).

4.8 Undesirable effects: Post marketing

The following additional adverse events have been reported very rarely: myocardial ischaemia or infarction, cerebrovascular accident. Most of these adverse reactions have been reported in patients with risk factors predictive of coronary artery disease.

Interaction with St. John's Wort

Interaction with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) preparations has been included:

Section 4.4: Special warnings and precautions

Undesirable effects may be more common during concomitant use of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) and herbal preparations containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

This addition was based on the "Recommendation for Wording for the Summaries of Product Characteristics for medicinal products interacting with *Hypericum perforatum* as agreed by the Pharmacovigilance Working Part in November 2000" (EMEA/CPMP/PhVWP 4330/00).

New information on adverse events

Post-marketing safety data showed a number of events mapping signs or symptoms that may suggest coronary ischemia, angina pectoris, or coronary vasospasm. Information for definite conclusions was lacking. Therefore, it was agreed to add the following wording in the SPC:

Section 4.4: Special warnings and precautions

"In rare cases 5HT_{1B/1D} receptor agonists have been associated with coronary vasospasm which may lead to myocardial ischaemia or infarction."

In addition, the post-marketing safety data showed several case reports concerning tongue swelling, rash and dysgeusia/bad taste. Also case reports concerning angio-oedema, facial oedema, pharyngeal oedema, wheezing, and toxic epidermal necrolysis, showing a probable relationship with intake of Maxalt based on the close temporal relationship were reported. These case reports resulted in the following update of the SPC:

Section 4.4: Special warnings and precautions

Angioedema (e.g. facial oedema, tongue swelling and pharyngeal edema) may occur in patients treated with rizatriptan. Treatment should promptly be discontinued and replaced by an agent

belonging to another class of drugs. If angioedema of the tongue or pharynx occurs, the patient should be placed under medical supervision until resolution of symptoms has occurred.

and

Section 4.8 undesirable effects

Digestive: tongue swelling

Hypersensitivity: angioedema (e.g., facial oedema, tongue swelling, pharyngeal edema), wheezing, urticaria, rash, toxic epidermal necrolysis (for angioedema see also section 4.4).

Special senses: dysgeusia/bad taste

New information on specific safety aspects: use during pregnancy and lactation

During this review period the MAH received 33 cases of use during pregnancy. Cumulatively 46 patients have been reported to have used Maxalt or Maxalt Smelt during pregnancy. The cases concerned 44 prospective reports and 2 retrospective reports. Outcomes were as follows:

- normal new-born 13 (1 retrospective case)
- spontaneous abortion 5
- elective abortion 6 (1x congenital abnormalities)
- fetal death due to nuchal cord strangulation 1
- premature twins 1
- congenital abnormality 1 (retrospective case)
- unknown 19
-

The elective abortion case with congenital abnormalities, concerned a baby with a “partial replication of chromosome 3”. The 39-year-old mother used many concomitant medications in addition to rizatriptan from the beginning of pregnancy.

OVERALL CONCLUSION

Quality

Shelf life was extended to 3 years, based on adequate data.

Efficacy The efficacy characteristics of the product with respect to specific patients populations are more accentuated.

Safety: More detailed safety information has become available. No specific safety questions were raised. The surveillance outcome data were as expected when compared with the other triptans.

Benefit/risk assessment: Favourable