

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rizatriptan Sandoz 5 mg, orodispergeerbare tabletten
Rizatriptan Sandoz 10 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg, orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5 mg rizatriptan (als benzoaat)

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 2,8 mg aspartaam en tot 28 nanogram sulfieten.

10 mg, orodispergeerbare tabletten

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg rizatriptan (als rizatriptanbenzoaat)

Hulpstof met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 5,6 mg aspartaam en tot 56 nanogram sulfieten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

5 mg, orodispergeerbare tabletten

Witte tot grijs-witte, ronde, platte tablet, gegraveerd met "RZT" aan de ene kant en "5" aan de andere kant.

10 mg, orodispergeerbare tabletten

Witte tot grijs-witte, ronde, platte tablet, gegraveerd met "RZT" aan de ene kant en "10" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 10 mg.

Herhaalde toediening: Met een tweede dosis dient ten minste twee uur te worden gewacht; per 24 uur mogen niet meer dan twee doses worden ingenomen.

- *Bij terugkeer van de hoofdpijn binnen 24 uur:* Als de hoofdpijn terugkeert na verlichting van de eerste aanval, kan er nog een dosis worden ingenomen. Daarbij dienen bovenvermelde doseringsregels in acht te worden genomen.
- *Bij uitblijven van verbetering:* In gecontroleerd onderzoek is de werkzaamheid van een tweede dosis voor behandeling van dezelfde aanval, als de eerste dosis niet effectief was, niet onderzocht. Als een patiënt niet reageert op de eerste dosis, mag daarom voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat patiënten die niet reageren op de behandeling van een aanval, waarschijnlijk wel reageren op behandeling van volgende aanvallen.

Sommige patiënten dienen een lagere (5 mg) dosis rizatriptan te krijgen, vooral de volgende patiëntengroepen:

- patiënten die propranolol gebruiken. Met de toediening van rizatriptan dient ten minste twee uur te worden gewacht na de toediening van propranolol (zie rubriek 4.5),
- patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie,
- patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Tussen het innemen van de eerste en een tweede dosis dient ten minste 2 uur te worden gewacht; per 24 uur mogen niet meer dan 2 doses worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringadvies worden gedaan.

Patiënten ouder dan 65 jaar

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

Wijze van toediening

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten mogen niet profylactisch worden gebruikt.

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten kunnen zonder vloeistof worden ingenomen.

De tablet dient op de tong te worden gelegd, waar hij oplost en met het speeksel wordt ingeslikt. Orodispergeerbare tabletten kunnen worden gebruikt wanneer er geen vloeistof beschikbaar is, of om misselijkheid en braken te voorkomen die gepaard kunnen gaan met het inslikken van tabletten met een vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van monoamineoxidase (MAO)-remmers of gebruik binnen twee weken na staken van een behandeling met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

Patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

Patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of voorbijgaande ischemische episode (TIA).

Matige of ernstige hypertensie, of onbehandelde lichte hypertensie.

Bewezen coronairlijden, waaronder ischemische hartziekte (angina pectoris, voorgeschiedenis van myocardinfarct of vastgestelde stille ischemie), tekenen en symptomen van ischemische hartziekte, of Prinzmetal-angina.

Perifeer vaatlijden.

Gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (o.a. methysergide), of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rizatriptan mag uitsluitend worden toegediend aan patiënten bij wie duidelijk de diagnose migraine is gesteld. Rizatriptan mag niet worden toegediend aan patiënten met basilaire of hemiplegische migraine.

Rizatriptan dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van 'atypische' hoofdpijnen, d.w.z. hoofdpijnen die verband kunnen houden met mogelijk ernstige medische aandoeningen (bijv. CVA, aneurysmaruptuur), waarbij cerebrovasculaire vasoconstrictie schadelijk zou kunnen zijn.

Het gebruik van Rizatriptan kan gepaard gaan met voorbijgaande symptomen zoals pijn en een beklemd gevoel op de borst, die hevig kunnen zijn en waarbij ook de keel betrokken kan zijn (zie rubriek 4.8). Wanneer dergelijke symptomen op ischemische hartziekte wijzen, mag er geen verdere dosis worden ingenomen en dient het benodigde onderzoek te worden verricht.

Zoals alle 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten mag rizatriptan niet zonder voorafgaand onderzoek worden toegediend aan patiënten bij wie een niet herkende hartaandoening waarschijnlijk is of die een risico hebben op coronaire hartziekten (CAD) (bijv. hypertensiepatiënten, diabetici, rokers of gebruikers van nicotinevervangers, mannen ouder dan 40 jaar, postmenopauzale vrouwen, patiënten met een bundeltakblok en patiënten met een frequent familiair voorkomen van CAD). Bij hartonderzoek wordt mogelijk niet iedere patiënt met een hartaandoening onderkend, en in zeer zeldzame gevallen zijn er bij toediening van 5-HT₁-agonisten ernstige cardiale bijwerkingen opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening. Patiënten bij wie CAD is vastgesteld, mogen geen rizatriptan gebruiken (zie rubriek 4.3).

5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten zijn in verband gebracht met coronaire vaatspasmen. In zeldzame gevallen is myocardischemie of -infarct gemeld met 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten, waaronder rizatriptan (zie rubriek 4.8).

Andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (bijv. sumatriptan) mogen niet tegelijk met rizatriptan worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Het wordt aangeraden om ten minste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat overgegaan wordt op toediening van ergotaminederivaten (zoals ergotamine, dihydroergotamine 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 rubriek 4.3).

Na gelijktijdige toediening van triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) is het serotoninesyndroom gemeld (o.a. veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Als gelijktijdige behandeling met rizatriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt op de juiste wijze te observeren, vooral tijdens het begin van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij het toevoegen van een ander serotonerg geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van triptanen (5HT_{1B/1D}-agonisten) en kruidenpreparaten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen ongewenste effecten vaker voorkomen.

Er kan angio-oedeem (bijv. gezichtsoedeem, zwelling van de tong en faryngeaal oedeem) optreden bij gebruik van triptanen, waaronder rizatriptan. Als er angio-oedeem van de tong of farynx optreedt, moet de patiënt onder medisch toezicht blijven tot de symptomen zijn verdwenen. De behandeling moet direct worden gestaakt en vervangen door behandeling met een middel uit een andere geneesmiddelen categorie.

Bij patiënten die substraten van CYP2D6 gebruiken, moet rekening worden gehouden met de kans op interacties (zie rubriek 4.5).

Hoofdpijn door overmatig gebruik van geneesmiddelen (MOH)

Langdurig gebruik van elke pijnstillers tegen hoofdpijn kan deze verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, dient er medisch advies te worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Er dient rekening te worden gehouden met de diagnose MOH bij patiënten die frequent of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of door) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

Rizatriptan Sandoz bevat aspartaam, natrium en sulfieten

5 mg orodispergeerbare tabletten,

Dit geneesmiddel bevat 2,8 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine.

10 mg orodispergeerbare tabletten

Dit geneesmiddel bevat 5,6 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine.

Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per orodispergeerbare tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat sulfieten en kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ergotamine, ergotaminederivaten (o.a. methysergide), andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten: Door een additieve werking vergroot het gelijktijdige gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (o.a. methysergide) of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (bijv. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) de kans op coronaire vasoconstrictie en hypertensieve effecten. Deze combinatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Monoamineoxidaseremmers: Rizatriptan wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via monoamineoxidase, subtype 'A' (MAO-A). De plasmaconcentraties van rizatriptan en zijn werkzame N-monodesmethylnmetaboliet stegen door gelijktijdige toediening van een selectieve, reversibele MAO-A-remmer. Soortgelijke of grotere effecten worden verwacht met niet-selectieve, reversibele (bijv. linezolid) en irreversibele MAO-remmers. Vanwege het risico op coronaire vasoconstrictie en hypertensieve episoden is toediening van rizatriptan aan patiënten die MAO-remmers gebruiken gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bètablokkers: De plasmaconcentraties van rizatriptan kunnen stijgen door gelijktijdige toediening van propranolol. Deze stijging wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een metabole first-pass-interactie tussen de twee werkzame stoffen, aangezien MAO-A een rol speelt bij het metabolisme van zowel rizatriptan als propranolol. Deze interactie leidt tot een gemiddelde toename van de AUC en de C_{max} van 70-80%. Bij patiënten die propranolol krijgen, dient de dosis van 5 mg rizatriptan te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een geneesmiddelinteractieonderzoek veroorzaakten nadolol en metoprolol geen verandering van de plasmaconcentraties van rizatriptan.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) / serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en serotoninesyndroom: Er zijn gevallen gemeld van patiënten met symptomen die overeenkomen met het serotoninesyndroom (o.a. veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

In-vitro-onderzoek geeft aan dat rizatriptan remmend werkt op cytochroom P4502D6 (CYP2D6). Er zijn geen gegevens over de klinische interactie beschikbaar. Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie wanneer rizatriptan wordt toegediend aan patiënten die substraten van CYP2D6 gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Aangezien dieronderzoek naar de voortplanting en ontwikkeling niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de respons bij de mens, mag rizatriptan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Onderzoek bij ratten heeft uitgewezen dat rizatriptan in zeer hoge mate overgaat in moedermelk. Er werd alleen een tijdelijke, zeer lichte afname van het gewicht van de jongen vóór het spenen gemeld wanneer de systemische blootstelling van het moederdier ver boven het maximale blootstellingsniveau voor de mens lag. Over de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van rizatriptan aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van de zuigeling moet zo laag mogelijk worden gehouden door gedurende 24 uur na de behandeling geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar effecten op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek liet slechts minimale effecten op de vruchtbaarheid zien, bij plasmaconcentraties die veel hoger waren dan de therapeutische concentraties bij de mens (meer dan 500 maal zo hoog).

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

Migraine of de behandeling met rizatriptan kan bij sommige patiënten slaperigheid veroorzaken. Bij sommige patiënten die rizatriptan kregen, is ook duizeligheid gemeld. Daarom dienen patiënten na te gaan of zij in staat zijn om complexe taken te verrichten tijdens een migraineaanval en na toediening van rizatriptan.

4.8 Bijwerkingen

Rizatriptan (de tabletvorm en de orodispergeerbare formulering) is gedurende een jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek bij meer dan 8630 patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinisch onderzoek zijn bestudeerd, waren duizeligheid, slaperigheid en asthenie/vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen zijn bestudeerd in klinisch onderzoek en/of gemeld nadat het middel in de handel is gebracht:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); *vaak* ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$), *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactoïde reactie

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid

Soms: desoriëntatie, nervositeit

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, hoofdpijn, hypesthesie, verminderde alertheid

Soms: ataxie, vertigo, dysgeusie/vieze smaak, tremor, syncope

Niet bekend: insult, serotoninesyndroom

Oogaandoeningen

Soms: wazig zien

Hartaandoeningen

Vaak: palpitatie

Soms: aritmie, ECG-afwijkingen, tachycardie

Zelden: cerebrovasculair accident (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronairlijden voorspellen), bradycardie

Niet bekend: myocardischemie of infarct (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronair lijden voorspellen)

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie, opvliegers/warmtesensaties

Niet bekend: perifere vasculaire ischemie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: orofaryngeaal ongemak

Soms: dyspneu

Zelden: piepende ademhaling

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, droge mond, braken, diarree, dyspepsie

Soms: dorst

Niet bekend: ischemische colitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: overmatig blozen

Soms: pruritus, urticaria, angio-oedeem (bijv. gezichtsoedeem, zwelling van de tong, faryngeaal oedeem) (voor angio-oedeem zie ook rubriek 4.4), uitslag, zweten

Niet bekend: toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: plaatselijk zwaar gevoel, nekpijn, stijfheid

Soms: plaatselijk gevoel van beklemming, spierzwakte, aangezichtspijn, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie/vermoeidheid, buikpijn, pijn op de borst

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Rizatriptan 40 mg (toegediend als enkelvoudige dosis of als twee doses met een tussenpoos van 2 uur) werd door meer dan 300 volwassen patiënten over het algemeen goed verdragen; duizeligheid en slaperigheid waren de meest voorkomende aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen.

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin 12 volwassen proefpersonen rizatriptan kregen in een totale cumulatieve dosis van 80 mg (toegediend binnen vier uur), kregen twee proefpersonen een syncope en/of bradycardie. Een vrouwelijke proefpersoon van 29 jaar kreeg last van braken, bradycardie en duizeligheid, die drie uur na toediening van totaal 80 mg rizatriptan (toegediend in twee uur) begonnen. Een uur na aanvang van de andere symptomen werd een derdegraads AV-blok waargenomen, dat reageerde op atropine. De tweede proefpersoon, een man van 25 jaar, kreeg last van voorbijgaande duizeligheid, syncope, incontinentie en een 5 seconden durende asystolie (zichtbaar op de ECG-monitor) direct na een pijnlijke venapunctie. De venapunctie gebeurde twee uur nadat aan de proefpersoon in totaal 80 mg rizatriptan was toegediend (toegediend in vier uur).

Op basis van de farmacologie van rizatriptan zouden na overdosering ook hypertensie of andere, ernstiger cardiovasculaire symptomen kunnen optreden. Er dient gastro-intestinale decontaminatie (bijv. maagspoeling, gevolgd door toediening van actieve kool) te worden overwogen bij patiënten bij wie een overdosis rizatriptan wordt vermoed. De klinische en electrocardiografische bewaking dient ten minste 12 uur te worden voortgezet, zelfs als er geen klinische symptomen worden gezien. De effecten van hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties van rizatriptan zijn onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, antimigrainemiddelen;
Selectieve serotonine (5-HT_{1B/1D})-agonisten.
ATC-code: N02C C04

Werkingsmechanisme:

Rizatriptan bindt zich selectief en met een hoge affiniteit aan de humane 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren, en heeft weinig of geen effect op de farmacologische activiteit van 5-HT₂-, 5-HT₃-, adrenerge alfa1-, alfa2- of bèta-, D1-, D2-, dopaminerge, histaminerge H1-, muscarinerge of benzodiazepinereceptoren.

De therapeutische werking van rizatriptan bij de behandeling van migraine kan worden toegeschreven aan zijn agonistische effecten op 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren in de extracerebrale intracraniale bloedvaten, waarvan wordt verondersteld dat zij worden verwijfd tijdens een migraineaanval, en op de sensorische nervus trigeminus die ze innerveert. Activering van deze 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoren kan leiden tot constrictie van pijn veroorzakende intracraniale bloedvaten en remming van de afgifte van neuropeptiden, wat leidt tot een afname van de ontsteking in sensitief zenuwweefsel en een verminderde pijnprikkeloverdracht van de nervus trigeminus.

Farmacodynamische effecten:

Volwassenen

De werkzaamheid van rizatriptan orodispergeerbare tabletten bij de acute behandeling van migraineaanvallen is aangetoond in twee multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken die in opzet gelijk waren aan de onderzoeken van de gewone rizatriptan tabletten. In één onderzoek (n=311) was het herstelpercentage bij patiënten die behandeld werden met rizatriptan orodispergeerbare tabletten twee uur na toediening ongeveer 66% voor rizatriptan 5 mg en 10 mg, tegen 47% in de placebogroep. In een groter onderzoek (n=547) was 2 uur na toediening het herstelpercentage bij patiënten die behandeld werden met rizatriptan orodispergeerbare tabletten 5 mg 59% en met 10 mg 74%, tegen 28% in de placebogroep. Rizatriptan orodispergeerbare tabletten gaven ook verlichting van de lichamelijke zwakte, misselijkheid, fotofobie en fonofobie waarmee de migraineaanvallen gepaard gingen. In één van de twee onderzoeken werd bij de dosis van 10 mg reeds 30 minuten na inname een significante pijnverlichting waargenomen (zie rubriek 5.2).

Op basis van onderzoeken met de orale tablet blijft rizatriptan werkzaam bij de behandeling van menstruele migraine, d.w.z. migraine die binnen 3 dagen voor of na aanvang van de menses optreedt.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van rizatriptan orodispergeerbare tabletten bij pediatrische patiënten (12-17 jaar) is beoordeeld in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind,

placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen (n=570). De patiëntenpopulatie moest historisch gezien niet reageren op behandeling met NSAID's en acetaminofen. Patiënten die een aan de eisen voldoende migraine hadden, namen eerst, binnen 30 minuten na het begin, een placebo of rizatriptan. Als de placebo na 15 minuten geen verlichting had gebracht, nam de patiënt òf placebo òf rizatriptan. De doseringsstrategie was gebaseerd op het gewicht: patiënten van 20 tot <40 kg kregen 5 mg rizatriptan en patiënten ≥40 kg kregen 10 mg rizatriptan.

In dit verrijkte populatie-onderzoek werd voor het primaire eindpunt, volledige pijnverlichting (vermindering van matige of ernstige pijn naar geen pijn) 2 uur na de behandeling, een verschil van 9% gezien tussen actieve behandeling en placebo (31% voor rizatriptan vs. 22% voor placebo, p=0,025). Voor het secundaire eindpunt, pijnvermindering (vermindering van matige of ernstige pijn naar lichte of geen pijn), werd geen significant verschil gevonden.

Kinderen (6-11 jaar)

De werkzaamheid van rizatriptan orodispergeerbare tabletten is in hetzelfde acute placebogecontroleerde klinisch onderzoek ook onderzocht bij pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar oud (n=200). Het percentage patiënten met volledige pijnverlichting 2 uur na inname verschilde niet statistisch significant tussen de patiëntengroep die rizatriptan orodispergeerbare tabletten 5 en 10 mg kreeg en de groep die placebo kreeg (39,8% vs. 30,4%, p=0,269).

Met rizatriptan orodispergeerbare tabletten kunnen migrainepatiënten hun migraineaanvallen behandelen zonder dat ze vloeistof hoeven te slikken. Hierdoor kunnen patiënten hun geneesmiddel eerder innemen, bijv. wanneer er geen vloeistoffen beschikbaar zijn, en mogelijke verergering van gastro-intestinale symptomen door het slikken van vloeistoffen voorkomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Rizatriptan wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd.

De gemiddelde biologische beschikbaarheid na orale toediening van de orodispergeerbare tabletten is ongeveer 40-45%, en de gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt in ongeveer 1,58 uur bereikt (T_{max}). De tijd tot de maximale plasmaconcentratie na toediening van rizatriptan in de vorm van orodispergeerbare tabletten is 30-60 minuten langer dan met de gewone tablet.

Effect van voedsel: Het effect van voedsel op de absorptie van rizatriptan orodispergeerbare tabletten is niet onderzocht. Bij rizatriptan tabletten wordt de T_{max} met ongeveer 1 uur vertraagd wanneer de tabletten op een volle maag worden toegediend. Een grotere vertraging van de absorptie van rizatriptan kan optreden wanneer de orodispergeerbare tabletten na de maaltijd worden toegediend.

Distributie

Rizatriptan is minimaal (14%) gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is ongeveer 140 liter bij mannelijke en 110 liter bij vrouwelijke proefpersonen.

Biotransformatie

De primaire metabole route van rizatriptan loopt via oxidatieve deaminatie door monoamineoxidase-A (MAO-A) naar de indolazijnzuurmetaboliet, die farmacologisch inactief is. N-monodesmethylrizatriptan, een metaboliet met een werking op de 5-HT_{1B/1D}-receptor die lijkt op die van de moederstof, wordt in mindere mate gevormd, maar draagt niet significant bij aan de farmacodynamische activiteit van rizatriptan. De plasmaconcentratie van N-monodesmethylrizatriptan bedraagt ongeveer 14% van die van de moederstof, en het wordt met dezelfde snelheid geëlimineerd. Andere minder belangrijke metabolieten zijn o.a. de N-oxide- en de 6-hydroxymetaboliet en het sulfaatconjugaat van de 6-hydroxymetaboliet. Geen van deze minder belangrijke metabolieten is farmacologisch werkzaam. Na orale toediening van met ¹⁴C gemerkt rizatriptan is rizatriptan verantwoordelijk voor 17% van de circulerende plasmaradioactiviteit.

Eliminatie

In het doseringsbereik van 10-60 µg/kg neemt de AUC na intraveneuze toediening bij mannen proportioneel en bij vrouwen nagenoeg proportioneel met de dosis toe. Na orale toediening neemt de AUC in het doseringsbereik van 2,5-10 mg nagenoeg proportioneel met de dosis toe. De plasmahalfwaardetijd van rizatriptan is bij mannen en vrouwen gemiddeld 2-3 uur. De plasmaklaring van rizatriptan bedraagt gemiddeld ongeveer 1.000-1.500 ml/min bij mannen en ongeveer 900-1.100 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 en ongeveer 10% van de dosis in de feces. Dit toont aan dat de metabolieten hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden.

In overeenstemming met het first-pass-metabolisme wordt ongeveer 14% van een orale dosis uitgescheiden in de urine als onveranderd rizatriptan, terwijl 51% wordt uitgescheiden als de indolazijnzuurmetaboliet. Niet meer dan 1% wordt in de urine uitgescheiden als de werkzame N-monodesmethylmetaboliet.

Als rizatriptan wordt toegediend volgens het maximale doseringsschema, treedt er in het plasma van dag tot dag geen accumulatie op van het werkzame bestanddeel.

Speciale populaties

De volgende gegevens zijn gebaseerd op onderzoeken met de rizatriptan tablet.

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} werd ongeveer op dezelfde tijd bereikt. Dit schijnbare farmacokinetische verschil had geen klinische betekenis.

Ouderen: De plasmaconcentraties na toediening van een tablet rizatriptan aan ouderen (van 65 tot 77 jaar oud) waren gelijk aan die bij jonge volwassenen.

Pediatrische patiënten: Een farmacokinetisch onderzoek naar rizatriptan (als de orodispergeerbare formulering) is uitgevoerd bij pediatrische migrainelijders van 6 tot 17 jaar

oud. Na enkelvoudige toediening van een 5 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan pediatrische patiënten met een gewicht van 20-39 kg of van een 10 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan pediatrische patiënten met een gewicht van ≥ 40 kg was de gemiddelde blootstelling respectievelijk 15% lager en 17% hoger dan de blootstelling die bij volwassenen gezien wordt na een enkelvoudige dosis van een 10 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet. De klinische relevantie van deze verschillen is niet duidelijk.

Verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-6): Na orale toediening van een tablet aan patiënten met een verminderde leverfunctie door een lichte alcoholcirrose waren de plasmaconcentraties rizatriptan gelijk aan die van jonge mannelijke en vrouwelijke proefpersonen. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score 7) werd een significante toename van de AUC (50%) en C_{max} (25%) waargenomen. De farmacokinetiek is niet bestudeerd bij patiënten met een Child-Pugh score >7 (ernstige leverfunctiestoornis).

Verminderde nierfunctie: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 10-60 ml/min/1,73 m²) verschilde de AUC van rizatriptan na toediening van de tablet niet significant van die bij gezonde proefpersonen. Bij hemodialysepatiënten (creatinineklaring <10 ml/min/1,73 m²) was de AUC van rizatriptan ongeveer 44% groter dan bij patiënten met een normale nierfunctie. De maximale plasmaconcentratie van rizatriptan bij patiënten met alle gradaties van verminderde nierfunctie was gelijk aan die bij gezonde proefpersonen.

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

Calciumsilicaat
Crospovidon type A
Colloïdaal siliciumanhydraat
Gesilificeerde microkristallijne cellulose
Mannitol (E421)

Aspartaam (E951)
Magnesiumstearaat
Zoet sinaasappelaroma (bevat arabische gom E414, ascorbinezuur (E300), ethylbutyraat, maltodextrine, sinaasappelolie, propyleenglycol (E 1520), natrium, sulfieten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities voor wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in een aluminium/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doos.

5 mg orodispergeerbare tabletten

Verpakkingsgrootte:

2, 3, 6, 18 orodispergeerbare tabletten

10 mg orodispergeerbare tabletten

Verpakkingsgrootte:

2, 3, 6, 12, 18 orodispergeerbare tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Rizatriptan Sandoz 5 mg, orodispergeerbare tabletten
Rizatriptan Sandoz 10 mg, orodispergeerbare tabletten

RVG 101957
RVG 101961

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 2009

Datum van laatste hernieuwing: 30 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 6.1, 6.4: 18 september 2020