

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rizatriptan SmeltTab Mylan 5 mg, orodispergeerbare tabletten
Rizatriptan SmeltTab Mylan 10 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg: Elke tablet bevat 5 mg rizatriptan (als rizatriptanbenzoesaat).

10 mg: Elke tablet bevat 10 mg rizatriptan (als rizatriptanbenzoesaat).

Hulpstof met bekend effect:

5 mg: Elke tablet bevat 5 mg aspartaam (E951)

10 mg: Elke tablet bevat 10 mg aspartaam (E951)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

5 mg: Witte tot gebroken witte, 6,5 mm ronde, platte tabletten met schuine randen, met de inscriptie "M" aan de ene kant en "RN1" aan de andere kant.

10 mg: Witte tot gebroken witte, 8,2 mm, ronde, platte tabletten met schuine randen, met de inscriptie "M" aan de ene kant en "RN2" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura bij volwassenen. Rizatriptan SmeltTab Mylan orodispergeerbare tabletten mogen niet profylactisch worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is dagelijks 10 mg.

De lagere sterkte (5 mg) zou gebruikt moeten worden door die patiënten die een lagere dosering nodig hebben.

Herhaalde toediening: met de 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 ook rubriek 4.5),
- patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie,
- patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie.

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

Patiënten ouder dan 65 jaar

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar is nog niet vastgesteld.

Huidig beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kunnen geen aanbevelingen over een dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Effect van voedsel: Het begin van het effect kan vertraagd zijn als rizatriptan wordt ingenomen tijdens het eten (zie rubriek 5.2).

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten dienen niet met vloeistof te worden ingenomen.

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in een geperforeerde eenheidsblisterverpakking. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om de blister met droge handen te openen en om de tablet op de tong te leggen, waar het 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 de behandeling met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

Patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie.

Patiënten met een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemische aanval (TIA).

Matige of ernstige hypertensie, of onbehandelde lichte hypertensie.

Vastgestelde coronaire hartziekten, 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 (onder andere methysergide), of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (zie ook 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, dat wil zeggen hoofdpijnen die verband kunnen houden met mogelijk ernstige medische aandoeningen (bijvoorbeeld 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 lijken te 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) (bijvoorbeeld 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-receptoragonisten (bijvoorbeeld sumatriptan) mogen niet tegelijk met rizatriptan worden gebruikt (zie ook rubriek 4.5).

Aangeraden wordt om na het gebruik van rizatriptan ten minste zes uur te wachten met het toedienen van ergotamine-achtige geneesmiddelen (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine of methysergide). Na toediening van een ergotamine-achtig preparaat moet ten minste 24 uur verstrijken voordat rizatriptan wordt ingenomen. Hoewel in een klinisch farmacologisch onderzoek, waarin 16 gezonde mannelijke vrijwilligers oraal rizatriptan en parenteraal ergotamine kregen, geen additieve vasospastische effecten werden gemeld, zijn zulke 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 (onder andere veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Als de 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}-receptoragonisten) en kruidenpreparaten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen ongewenste effecten vaker voorkomen.

Er kan angio-oedeem (bijvoorbeeld gezichtsoedeem, zwelling van de tong en oedeem van de farynx) 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 pijnstiller 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.

Hulpstoffen

Dit middel bevat aspartaam wat een bron van fenylalanine is. Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Monoamineoxidaseremmers: Rizatriptan wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via monoamineoxidase, subtype 'A' (MAO-A). De plasmaconcentraties van rizatriptan en zijn werkzame N-monodesmethylmetaboliet werden verhoogd door gelijktijdige toediening van een selectieve, reversibele MAO-A-remmer. Soortgelijke of grotere effecten worden verwacht met niet-selectieve, reversibele (bijvoorbeeld 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 worden verhoogd door gelijktijdige toediening van propranolol. Deze verhoging wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een metabole first-pass-interactie tussen de geneesmiddelen, 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 (onder andere 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 P450 2D6 (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 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.

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 wees uit dat rizatriptan in zeer hoge mate wordt uitgescheiden 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

Effecten op menselijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Dierproeven lieten een minimaal effect zien op de vruchtbaarheid bij plasma concentraties ver boven de menselijke therapeutische concentraties (meer dan 500 keer).

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 ingewikkelde taken te verrichten tijdens een migraineaanval en na toediening van rizatriptan.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Rizatriptan 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 ($> 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) en Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactoïde reactie.
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	Slapeloosheid
	Soms	Desoriëntatie, nervositeit.
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, hoofdpijn, hypo-esthesie, verminderde alertheid.
	Soms	Ataxie, vertigo, dysgeusie/vieze smaak, tremor, syncope.
	Niet bekend	Insult, serotoninesyndroom.
<i>Oogaandoeningen</i>	Soms	Wazig zien.
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Palpitatie.
	Soms	Aritmie, ECG afwijkingen, tachycardie.
	Zelden	Cerebrovasculair accident (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronaire hartziekten voorspellen), bradycardie.
	Niet bekend	Myocardischemie of myocardinfarct (de meeste van deze bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met risicofactoren die coronaire hartziekten voorspellen)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms	Hypertensie, opvliegers/warmtesensaties.
	Niet bekend	Perifere vasculaire ischemie.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Gevoelige keel
	Soms	Dyspneu
	Zelden	Piepende ademhaling
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak	Misselijkheid, droge mond, braken, diarree, dyspepsie.
	Soms	Dorst
	Niet bekend	Ischemische colitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Opvliegers
	Soms	Pruritus, urticaria, angio-oedeem (bijvoorbeeld gezichtsoedeem, zwelling van de tong, faryngeaal oedeem) (voor angiooedema zie ook rubriek 4.4), huiduitslag, zweten.
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse .
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Vaak	Plaatselijk zwaar gevoel, nekpijn, stijfheid.
	Soms	Plaatselijke spierspanning, spierzwakte, gezichtspijn, myalgie.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Asthenie/vermoeidheid, buikpijn of 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 proefpersonen rizatriptan kregen in totale cumulatieve doses van 80 mg (toegediend binnen vier uur), kregen twee proefpersonen een syncope en/of bradycardie. Bij een vrouwelijke proefpersoon van 29 jaar ontstond braken, bradycardie en duizeligheid, dat drie uur na toediening van totaal 80 mg rizatriptan (toegediend in twee uur) begon. 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 (bijvoorbeeld 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-HT₁)-agonist.

ATC-code: N02C C04

Werkingsmechanisme: Selectieve serotonine (5-HT_{1B/1D}) agonisten.

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 alpha₁-, alpha₂- 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 pijnrikkeloverdracht van de nervus trigeminus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

Tabletten

De werkzaamheid van rizatriptan tabletten bij de acute behandeling van migraineaanvallen werd vastgesteld in vier multicentrische, placebo-gecontroleerde studies die meer dan 2,000 patiënten bevatte die Rizatriptan 5 of 10 mg ontvingen, gedurende maximaal een jaar. Hoofdpijnverlichting trad 30 minuten na toediening op, en de respons (dat wil zeggen vermindering van matige of ernstige hoofdpijn tot geen of milde pijn) twee uur na de behandeling waren 67 tot 77% van de 10 mg tablet, 60-63% met de 5 mg tablet, en 23-40% met placebo. Patiënten die niet reageerden op de initiële behandeling met rizatriptan en die geen tweede dosering kregen, reageerden nog steeds op de behandeling tijdens een volgende aanval. Rizatriptan verminderde de functionele beperkingen en verlichtte de symptomen die geassocieerd zijn met migraine: misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten blijven effectief bij de behandeling van menstruele migraine, dat wil zeggen migraine die binnen 3 dagen vóór of na het begin van de menses optreedt.

Orodispergeerbare tabletten

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 twee 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 ook rubriek 5.2).

Op basis van onderzoeken van de tablet blijft rizatriptan werkzaam bij de behandeling van menstruele migraine, dat wil zeggen migraine die binnen 3 dagen voor of na aanvang van de menses optreedt.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12-17 jaar)

De werking van rizatriptan bij pediatrische patiënten (12 tot 17 jaar) is bestudeerd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallel groep studie (n=570). De patiëntenpopulatie moest historisch gezien niet reageren op NSAID en paracetamol therapie. Patiënten met een kwalificerende migraine kregen aanvankelijk placebo of rizatriptan toegediend binnen 30 minuten na aanvang. Na de 15 minuten durende placebo run-in, werden patiënten die niet reageerden op placebo vervolgens behandeld tijdens een migraine-aanval met placebo of rizatriptan. Met behulp van een dosering strategie gebaseerd op gewicht, kregen patiënten van 20 kg tot < 40 kg 5 mg rizatriptan en patiënten boven 40 kg 10 mg rizatriptan.

In deze verrijkte populatie studie werd een verschil van 9% tussen actieve behandeling en placebo waargenomen voor het primaire eindpunt van de pijn vrijheid (vermindering van matige of ernstige pijn geen pijn) 2 uur na de behandeling (31% onder rizatriptan vs 22% voor placebo (p = 0,025)). Geen significant verschil voor het secundaire eindpunt van pijnbestrijding (vermindering van matige of ernstige pijn tot milde of geen pijn) werd gevonden.

Kinderen (6-11 jaar)

De werkzaamheid van rizatriptan werd ook geëvalueerd bij pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar in dezelfde acute placebogecontroleerde klinische studie (n = 200). Het percentage patiënten dat pijn vrijheid 2 uur na de behandeling was, was niet statistisch significant verschillend bij patiënten die rizatriptan 5 en 10 mg kregen, vergeleken met patiënten die placebo kregen (39,8% vs 30,4%, p = 0.269).

Door rizatriptan orodispergeerbare tabletten kunnen migrainepatiënten hun migraineaanvallen behandelen zonder dat ze vloeistof hoeven te slikken. Hierdoor kunnen patiënten hun geneesmiddel eerder innemen, bijvoorbeeld 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.

Tabletten: 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 1-1,5 uur bereikt (T_{max}). Toediening van een orale tablet tijdens een ontbijt met een hoog percentage vet had geen effect op de hoeveelheid geabsorbeerde rizatriptan, maar de absorptie was met een uur vertraagd.

Orodispergeerbare tabletten: 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 (zie rubriek 4.2).

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 indolazijnzuurmetabooliet, die farmacologisch inactief is. N-monodesmethylrizatriptan, een metabooliet 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 metaboolieten zijn onder andere de N-oxide- en de 6-hydroxymetabooliet en het sulfaatconjugaat van de 6-hydroxymetabooliet. Geen van deze minder belangrijke metaboolieten is farmacologisch werkzaam. Na orale toediening van met ¹⁴C gelabeld 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 gelabeld 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.

Kenmerken bij patiënten

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 oudere proefpersonen (van 65 tot 77 jaar oud) waren gelijk aan die bij jonge volwassenen.

Pediatrie patiënten: een farmacokinetische studie met rizatriptan (in een orale lyofilisaten formulering) is uitgevoerd bij pediatrie patiënten met migraine in de leeftijd van 6 tot 17 jaar. De gemiddelde blootstelling na een enkele dosis van 5 mg rizatriptan orale lyofilisaat bij pediatrie patiënten met een gewicht van 20-39 kg of na een enkele dosis van 10 mg rizatriptan orale lyofilisaat bij pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg of meer was respectievelijk 15% lager en 17% hoger dan vergeleken met de blootstelling waargenomen na een enkele dosis van 10 mg rizatriptan orale lyofilisaat bij volwassenen. 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 <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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, farmacokinetiek en metabolisme.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrije colloïdaal silica
Crospovidon (Type B)
Crospovidon (Type A)
Mannitol
Cellulose, microkristallijn
Guar galactomannan
Magnesiumstearaat
Aspartaam (E951)

Pepermuntsmaak (bevat natuurlijk aroma, maïsmaltodextrine, gemodificeerd maïszetmeel).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rizatriptan SmeltTab Mylan orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in OPA/Al/PVC geperforeerde eenheids blisterverpakkingen met 2x1, 3x1, 6x1, 12x1, 18x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 107218: 5 mg
RVG 107219: 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2011

Datum van laatste hernieuwing: 28 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 11 augustus 2022