


Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 1 van 14

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rizatriptan Aurobindo 5 mg, orodispergeerbare tabletten
Rizatriptan Aurobindo 10 mg, orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet bevat 7,265 mg rizatriptanbenzoesaat, overeenkomend met 5 mg rizatriptan.
Elke orodispergeerbare tablet bevat 14,530 mg rizatriptanbenzoesaat, overeenkomend met 10 mg rizatriptan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 1,870 mg aspartaam.

Elke orodispergeerbare tablet bevat 3,741 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Rizatriptan Aurobindo 5 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten met 'F24' gegraveerd aan de ene kant en glad aan de andere kant met pepermuntsmak.

Rizatriptan Aurobindo 10 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten met 'F25' gegraveerd aan de ene kant en glad aan de andere kant met pepermuntsmak.


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

Algemeen

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 2 van 14

Rizatriptan Aurobindo dient niet profylactisch gebruikt te worden.

Rizatriptan orodispergeerbare tabletten kunnen zonder vloeistof worden ingenomen.

De orodispergeerbare tablet is verpakt in een aluminium blisterverpakking. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de orodispergeerbare tablet niet te verwijderen uit de blisterverpakking tot vlak voor het doseren. De orodispergeerbare tablet moet dan worden verwijderd uit de aluminium blisterverpakking met droge handen en 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.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is 10 mg.

Volgende doses: Opeenvolgende doses mogen met een tussenpoos van minimaal twee uur worden ingenomen; per periode van 24 uur mogen 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 effectiviteit 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.


Sommige patiënten moeten een lagere dosis (5 mg) rizatriptan krijgen, met name de volgende patiëntgroepen:

- patiënten die propranolol gebruiken. Zij moeten propranolol minstens twee uur voor of na gebruik van rizatriptan innemen (zie rubriek 4.5)
- 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.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 3 van 14

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

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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 voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

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

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

Rizatriptan 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, ergotaminederivaten (waaronder methysergide) of andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Gebruik van rizatriptan kan gepaard gaan met voorbijgaande symptomen, waaronder pijn en benauwdheid op de borst, die intens kunnen zijn en waarbij de keel betrokken kan zijn (zie rubriek 4.8). Waar men

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 4 van 14

vermoedt dat dergelijke symptomen op ischemische hartziekte wijzen, moet geen dosis meer worden ingenomen en moet het benodigde onderzoek plaatsvinden.

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 of gebruikers van nicotinesubstitutietherapie, mannen ouder dan 40 jaar, postmenopauzale vrouwen, patiënten met een bundeltakblok en patiënten met een sterk familiair voorkomen van CHZ). Bij hartonderzoek is het mogelijk dat bestaande hartziekten niet worden onderkend; in zeer zeldzame gevallen zijn bij toediening van 5-HT₁-agonisten ernstige cardiale gebeurtenissen bij patiënten opgetreden zonder dat er sprake was van onderliggende cardiovasculaire ziekte. Patiënten met vastgestelde CHZ dienen geen Rizatriptan Aurobindo te krijgen (zie rubriek 4.3).

5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten zijn geassocieerd met coronaire vasospasmen. In zeldzame gevallen zijn met 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten, waaronder Rizatriptan, myocardische infarcten gemeld (zie rubriek 4.8).


Andere 5-HT_{1B/1D}-agonisten (zoals sumatriptan) mogen niet gelijktijdig met rizatriptan worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Het wordt aangeraden om tenminste 6 uur te wachten na het gebruik van rizatriptan voordat overgegaan wordt op toediening van ergotaminederivaten (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 rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) is er melding gemaakt van het serotoninesyndroom (met onder andere verandering in de mentale gezondheidstoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Wanneer gelijktijdige behandeling met rizatriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd. Dit is vooral belangrijk bij het begin van de behandeling, bij het verhogen van de dosering of bij toevoeging van een ander serotonergisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

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

Bij patiënten die worden behandeld met triptanen, waaronder rizatriptan, kan angio-oedeem (bijvoorbeeld oedeem in het gezicht of de farynx, of zwelling van de tong) optreden. Als angio-oedeem van de tong of farynx optreedt, moet de patiënt onder medisch toezicht worden gesteld totdat de symptomen zijn verdwenen. Het geneesmiddel moet direct worden stopgezet en worden vervangen door een middel uit een andere geneesmiddelklasse.

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 5 van 14

Bij patiënten die substraten van CYP 2D6 gebruiken, moet rekening worden gehouden met de kans op interacties (zie rubriek 4.5).

Hoofdpijn door overgebruik van medicijnen

Langdurig gebruik van elke willekeurige pijnstiller voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten, die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of ten gevolge van) het regelmatig gebruik van medicatie voor hoofdpijn, dient men rekening te houden met de diagnose hoofdpijn als gevolg van overmatig gebruik van medicatie.

Rizatriptan Aurobindo bevat aspartaam, een bron van fenylalanine en kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

Hulpstoffen

Aspartaam

Dit geneesmiddel bevat 1,870 mg aspartaam in elke 5 mg orodispergeerbare tabletten.

Dit geneesmiddel bevat 3,741 mg aspartaam per 10 mg orodispergeerbare tabletten.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame genetische aandoening waarbij fenylalanine zich opstapelt omdat het lichaam het niet goed kan verwijderen. Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Natrium

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


4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide), andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten:

Vanwege een additief effect geeft gelijktijdig gebruik van rizatriptan en ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide) of andere 5-HT_{1B/1D} receptoragonisten (zoals sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) een hoger risico op vernauwing van de coronaire arteriën en hypertensieve effecten. Deze combinatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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, reversibele (zoals linezolid) en irreversibele MAO-remmers. Vanwege een risico op vernauwing van de coronaire arteriën en hypertensieve episodes, is toediening van rizatriptan aan patiënten die MAO-remmers gebruiken, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bètablokkers: De plasmaconcentraties van rizatriptan kunnen door gelijktijdige toediening van propranolol worden verhoogd. Deze toename wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een ‘firstpass’

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 6 van 14

metabolische interactie tussen de twee geneesmiddelen omdat MAO-A een rol speelt bij het metabolisme van zowel rizatriptan als propranolol. 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 Rizatriptan worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een geneesmiddelinteractieonderzoek veranderden nadolol en metoprolol de plasmaconcentratie van rizatriptan niet.

Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)/serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) en het serotoninesyndroom: Er zijn meldingen gedaan van patiënten met symptomen die overeenstemmen met het serotoninesyndroom (onder andere veranderingen in de mentale gezondheidstoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of serotonine- noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

In vitro studies tonen aan dat rizatriptan cytochroom P450 2D6 (CYP 2D6) remt. 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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, mag Rizatriptan alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

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.

Vruchtbaarheid

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 7 van 14

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen. Studies bij dieren waarbij de vruchtbaarheid werd onderzocht lieten minimale effecten op de vruchtbaarheid zien bij plasmaconcentraties die veel hoger waren dan de therapeutische concentratie bij mensen (meer dan 500x).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Rizatriptan (als tablet en orodispergeerbare tablet) is gedurende een jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek bij meer dan 8630 volwassen patiënten onderzocht. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinisch onderzoek zijn beoordeeld waren duizeligheid, slaperigheid en asthenie/vermoeidheid. De volgende bijwerkingen zijn in klinische studies beoordeeld en/of zijn in post-marketingonderzoek gemeld:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ naar, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ naar, $< 1/100$) en Zelden ($\geq 1/10.000$ naar, $< 1/1000$); Zeer zelden ($\leq 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactoïde reactie.

Psychische stoornissen:

Vaak: insomnie

Soms: desoriëntatie, nervositeit.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, slaperigheid, paresthesie, hoofdpijn, hypo-esthesie, verminderde alertheid

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

Niet bekend: toevallen, serotoninesyndroom.

Oogaandoeningen:


Soms: wazig zien.

Hartaandoeningen:

Vaak: palpities

Soms: aritmie, ECG-afwijkingen, tachycardie

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

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 9 van 14

In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin 12 volwassen personen rizatriptan kregen in een totale cumulatieve dosis van 80 mg (binnen vier uur toegediend), ondervonden twee personen syncope en/of bradycardie. Bij een 29-jarige vrouw ontstond braken met bradycardie en duizeligheid, dat drie uur na een totale dosis van 80 mg rizatriptan (gedurende twee uur toegediend) begon. Een uur na het begin van de andere symptomen werd een derdegraads AV-blok 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 verricht twee uur nadat de persoon in totaal 80 mg rizatriptan (gedurende vier uur toegediend) had gekregen.

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 rizatriptan wordt vermoed, moet gastro-intestinale decontaminatie (bv. maagspoeling gevolgd door actieve 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


Farmacotherapeutische categorie: Antimigraine preparaat, selectieve serotonine (5-HT₁)- agonisten, ATC-Code: N02C C04.

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

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 intracranieële 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 intracranieëlebloedvaten en remming van de afgifte van neuropeptiden waardoor de ontsteking in gevoelige weefsels afneemt en de centrale pijntransmissie via centrale trigeminuszenuwen wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten
Volwassenen

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 10 van 14

De werkzaamheid van Rizatriptan orodispergeerbare tabletten bij de acute behandeling van migraineaanvallen is vastgesteld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde multicenteronderzoeken die in ontwerp gelijk waren aan onderzoeken met Rizatriptan tabletten. In één onderzoek (n=311), bij 2 uur na dosering, was de mate van verlichting bij patiënten behandeld met rizatriptan orodispergeerbare tabletten ongeveer 66% voor rizatriptan 5 mg en 10 mg, vergeleken met 47% in de placebogroep. In een groter onderzoek (n=547) trad verlichting op twee uur na toediening bij 59 % patiënten die rizatriptan orodispergeerbare tabletten 5 mg kregen, bij 74 % van hen die 10 mg kregen, versus 28 % in de placebogroep. Rizatriptan orodispergeerbare tabletten gaven een vermindering van het onvermogen tot normaal functioneren, misselijkheid, fotofobie en fonofobie die gepaard gaan met migraineaanvallen. Vanaf 30 minuten na inname werd een significant effect op de pijnverlichting waargenomen in één van de twee klinische studies met de dosering 10 mg (zie ook rubriek 5.2).

Gebaseerd op onderzoeken met de orale tablet blijft rizatriptan effectief bij de behandeling van menstruele migraine, d.w.z. migraine die optreedt binnen 3 dagen voor of na het begin van de menstruatie.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12 t/m 17 jaar)


De werkzaamheid van Rizatriptan orodispergeerbare tabletten bij pediatrische patiënten (12 - 17 jaar) is beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met parallelgroepen (n=570). De patiëntenpopulatie moest in het verleden niet hebben gereageerd op behandeling met NSAID's en paracetamol. Patiënten met een kwalificerende migraine namen 30 minuten na het begin ervan eerst een placebo of rizatriptan in. Na de run-in van 15 minuten met placebo, werd bij de proefpersonen die niet op placebo reageerden één migraineaanval met placebo of rizatriptan behandeld. Patiënten kregen een dosis op basis van hun gewicht: 20 kg tot < 40 kg 5 mg rizatriptan; ≥ 40 kg 10 mg rizatriptan.

Bij deze verrijkte populatiestudie werd een verschil van 9 % waargenomen tussen actieve behandeling en placebo voor het primaire werkzaamheidseindpunt pijnvrij (vermindering van matige of ernstige pijn naar geen pijn) 2 uur na de behandeling (31 % voor rizatriptan vs. 22 % voor placebo (p=0,025)). Er werd geen significant verschil voor het secundaire eindpunt pijnverlichting (vermindering van matige of ernstige pijn naar lichte of geen pijn) waargenomen.

Kinderen (6 t/m 11 jaar)

De werkzaamheid van Rizatriptan orodispergeerbare tabletten is in hetzelfde placebogecontroleerde onderzoek ook beoordeeld bij pediatriche patiënten van 6 - 11 jaar (n=200). Het percentage patiënten dat 2 uur na behandeling pijnvrij was, was bij patiënten die Rizatriptan orodispergeerbare tabletten 5 en 10 mg kregen niet significant anders dan bij hen 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,

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 11 van 14

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

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 1,58 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.

Het effect van voedsel: Het effect van voedsel op de absorptie van rizatriptan uit de orodispergeerbare tablet 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 orodispergeerbare tablet na een maaltijd wordt toegediend, kan de absorptie van rizatriptan nog verder vertraagd worden.

Distributie


Er is minimale binding (14 %) van rizatriptan aan plasmaeiwitten. 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-monodesmethylrizatriptan, 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 gelabeld rizatriptan vertegenwoordigt rizatriptan ongeveer 17 % van de in het plasma circulerende radioactiviteit.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening neemt de AUC in een doseringsbereik van 10-60 mcg/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 gelabeld 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.

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 12 van 14

Zoals op grond van het first passmetabolisme 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 Nmonodesmethylmetabooliet in de urine uitgescheiden.

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

Kenmerken bij de 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} 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) na toediening van een tablet kwamen overeen met die welke bij jongeren waren waargenomen.

Pediatrische patiënten: Er is een farmacokinetisch onderzoek verricht met rizatriptan (als orodispergeerbare tablet) bij pediatrische migrainepatiënten van 6 - 17 jaar. De gemiddelde blootstelling na een eenmalige dosis 5 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan pediatrische patiënten die 20-39 kg wogen, of 10 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan pediatrische patiënten die ≥ 40 kg wogen, was respectievelijk 15 % lager en 17 % hoger dan de blootstelling na eenmalige toediening van 10 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan volwassenen. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk.

Leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 5-6): Na orale toediening aan patiënten met door lichte alcoholcirrose van de lever veroorzaakte leverinsufficiëntie, kwamen de plasmaconcentraties van rizatriptan overeen met die welke bij jonge mannen en vrouwen werden gezien. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7) werd een aanzienlijke toename in de AUC (50 %) en C_{max} (25 %) waargenomen. Farmacokinetische gegevens zijn niet bestudeerd in patiënten met een Child Pughscore > 7 (ernstige leverinsufficiëntie).

Nierinsufficiëntie: Bij patiënten met nierinsufficiëntie (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 nierinsufficiëntie kwam overeen met die bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 13 van 14

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

Microkristallijne cellulose [E460]
Gepregelatineerd zetmeel
Mannitol [E421]
Crospovidon type [E1202]
Aspartaam [E951]
Pepermuntsmaakstof (Maltodextrine, natuurlijke aroma's, gewijzigd maïs zetmeel)
Natriumstearylfumaraat [E485]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking


Rizatriptan Aurobindo orodispergeerbare tabletten zijn verkrijgbaar in Polyamide/aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 2, 3, 6, 10, 12 en 18 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Rizatriptan Aurobindo 5, 10 mg, orodispergeerbare tabletten RVG 110325, 110326	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 14 van 14

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rizatriptan Aurobindo 5 mg, orodispergeerbare tabletten: RVG 110325
Rizatriptan Aurobindo 10 mg, orodispergeerbare tabletten: RVG 110326

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 17 september 2012
Datum van laatste verlenging: 17 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 3 maart 2021