

9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rizatriptan Glenmark, tabletter (2care4)**

1. **D.SP.NR.**

 27103

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Rizatriptan Glenmark

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 10 mg rizatriptan (som rizatriptanbenzoat).

Hjælpestof: Aspartam 8 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (2care4)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Akut behandling af hovedpinefasen i forbindelse med migræneanfald med eller uden aura hos voksne.

Rizatriptan Glenmark må ikke anvendes profylaktisk.

* 1. **Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

Voksne over 18 år

Den anbefalede dosis er 10 mg.

*Doseringsinterval:* Doser skal indtages med mindst to timers mellemrum. Der må ikke indtages mere end to doser i løbet af et døgn.

*Mod recidiverende hovedpine inden for 24 timer:* Hvis hovedpinen recidiverer efter lindring af det første anfald, kan der indtages endnu en dosis. Ovennævnte doseringsbegrænsninger skal overholdes.

*Efter non-respons:* Der er ikke udført kontrollerede forsøg for vurdering af effekten af en ekstra dosis til behandling af samme anfald i tilfælde, hvor den initiale dosis ikke var effektiv. Derfor skal patienter, der ikke responderer på første dosis, ikke tage en ekstra dosis mod samme anfald.

Det er påvist i kliniske forsøg, at patienter, der ikke responderer på behandlingen af et anfald, stadig har god mulighed for at respondere på behandlingen af efterfølgende anfald.

Nogle patienter skal have en lavere (5 mg) dosis af Rizatriptan Glenmark, det gælder særligt følgende patientgrupper:

* Patienter, der får propranolol. Administration af rizatriptan og propranolol skal ske med mindst to timers mellemrum (se pkt. 4.5).
* Patienter med mild til moderat nyreinsufficiens.
* Patienter med mild til moderat leverinsufficiens.

Doser skal indtages med mindst to timers mellemrum. Der må ikke indtages mere end to doser i løbet af et døgn.

Patienter over 65 år

Sikkerheden og effekten af rizatriptan hos patienter over 65 år er ikke blevet systematisk undersøgt.

Pædiatrisk population

*Børn og unge (under 18 år)*

*Rizatriptans sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt.*

*De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.*

I et placebokontrolleret forsøg var Rizatriptan Glenmark tabletter (5 mg) ikke mere effektive end placebo.

Administration

Tabletterne skal synkes hele sammen med væske.

*Effekten af fødeindtagelse:* Absorptionen af rizatriptan forsinkes med ca. 1 time ved administration sammen med mad. Effekten kan derfor være længere tid om at sætte ind, når rizatriptan tages på fuld mave (se også pkt. 5.2 under *Absorption*).

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for rizatriptan eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og brug inden for to uger efter seponering af MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Rizatriptan Glenmark er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion.

Rizatriptan Glenmark er kontraindiceret hos patienter med cerebrovaskulær hændelse (CVA) eller forbigående iskæmisk attak (TIA) i anamnesen.

Moderat til svær hypertension eller ubehandlet mild hypertension.

Diagnosticeret koronararteriesygdom, herunder iskæmisk hjertesygdom (angina pectoris, myokardieinfarkt i anamnesen eller dokumenteret symptomløs iskæmi), tegn og symptomer på iskæmisk hjertesygdom eller Prinzmetals angina.

Perifer vaskulær sygdom.

Samtidig brug af rizatriptan og ergotamin, ergotderivater (inklusive methysergid) eller andre 5-HT1B/1D-receptoragonister. (Se pkt. 4.5).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Rizatriptan Glenmark må kun administreres til patienter, der har fået stillet en klar diagnose på migræne. Rizatriptan Glenmark må ikke administreres til patienter med basal eller hemiplegisk migræne.

Rizatriptan Glenmark må ikke anvendes til behandling af ’atypisk’ hovedpine, dvs. hovedpine som kan være forbundet med potentielt alvorlige medicinske tilstande (f.eks. CVA, aneurismeruptur), ved hvilke cerebrovaskulær vasokonstriktion kunne være skadeligt.

Rizatriptan kan være forbundet med forbigående symptomer, herunder smerter og trykken for brystet, som kan optræde i intens grad og berøre svælget (se pkt. 4.8). I tilfælde, hvor sådanne symptomer menes at være tegn på iskæmisk hjertesygdom, må der ikke tages yderligere doser, og der skal udføres passende undersøgelser.

Rizatriptan må som andre 5-HT1B/1D-receptoragonister ikke administreres uden forudgående evaluering af patienten, hvis der er sandsynlighed for ikke-diagnosticeret hjertesygdom eller risiko for koronararteriesygdom (CAD) [f.eks. hos patienter, som har hypertension eller diabetes, eller som ryger eller får nikotinsubstitutionsbehandling, mænd over 40 år, postmenopausale kvinder, patienter med grenblok eller høj forekomst af CAD i familieanamnesen]. Hjertesygdom bliver ikke altid opdaget ved hjerteundersøgelser, og i meget sjældne tilfælde er der opstået alvorlige hjertehændelser hos patienter uden underliggende kardiovaskulær sygdom i forbindelse med administration af 5-HT1-agonister. Patienter med konstateret CAD må ikke få Rizatriptan Glenmark (se pkt. 4.3).

5-HT1B/1D-receptoragonister er blevet forbundet med koronar vasospasme. Der er i sjældne tilfælde rapporteret om myokardieiskæmi eller -infarkt i forbindelse med 5-HT1B/1D-receptoragonister, inklusive Rizatriptan Glenmark (se pkt. 4.8).

Andre 5-HT1B/1D-agonister (f.eks. sumatriptan) bør ikke anvendes samtidig med rizatriptan (se pkt. 4.5).

Det anbefales at vente mindst 6 timer efter brug af rizatriptan, før der administreres medicin af ergotamintypen (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin eller methysergid). Der skal gå mindst 24 timer efter indtagelse af et ergotaminholdigt middel, før der administreres rizatriptan. Selvom der ikke blev set additive vasospastiske effekter i et klinisk farmakologiforsøg, hvor 16 raske mænd fik oral rizatriptan og parenteral ergotamin, er der en teoretisk mulighed for sådanne additive effekter (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret om serotoninsyndrom (inklusive ændret mentalstatus, autonom ustabilitet og neuromuskulære uregelmæssigheder) efter samtidig behandling med triptaner og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI’er). Disse reaktioner kan optræde i svær grad. Hvis der er klinisk indikation for samtidig behandling med rizatriptan og en SSRI’er eller SNRI’er, bør patienten holdes under passende observation, særligt ved behandlingens start, ved dosisøgninger og ved tilføjelse af anden serotonerg medicin (se pkt. 4.5).

Bivirkninger kan optræde hyppigere ved samtidig brug af triptaner (5-HT1B/1D-agonister) og naturlægemidler, der indeholder prikbladet perikon (*Hypericum perforatum).*

Patienter i behandling med triptaner, herunder rizatriptan, kan få angioødem (f.eks. ansigtsødem, hævelse af tungen og pharyngealt ødem). I tilfælde af angioødem, der berører tunge eller svælg, skal patienten holdes under lægeligt opsyn, indtil symptomerne er forsvundet. Behandlingen skal straks seponeres og erstattes af behandling med et middel, der tilhører en anden lægemiddelklasse.

Der skal tages højde for muligheden for interaktion, når rizatriptan administreres til patienter, der tager CYP2D6-substrater (se pkt. 4.5).

Medicinoverforbrugshovedpine (MOH)

Langvarig brug af ethvert smertestillende middel mod hovedpine kan forværre hovedpine. Hvis denne situation opstår, eller der er mistanke herom, skal der søges lægehjælp, og behandlingen skal seponeres. Der bør rettes mistanke om MOH hos patienter med hyppig eller daglig hovedpine til trods for (eller på grund af) regelmæssig brug af medicin mod hovedpine.

Rizatriptan Glenmark indeholder aspartam (E951), en fenylalaninkilde. Kan være skadelig for patienter med fenylketonuri (PKU, Føllings sygdom).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Ergotamin, ergotderivater (inklusive methysergid), andre 5-HT1B/1D-receptoragonister:* På grund af en additiv effekt kan samtidig brug af rizatriptan og ergotamin, ergotderivater (inklusive methysergid), andre 5-HT1B/1D-receptoragonister (f.eks. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) øge risikoen for vasokonstriktion af koronararterierne og hypertensive effekter. Denne kombination er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Monoaminooxidasehæmmere:* Rizatriptan metaboliseres hovedsageligt via monoaminooxidase, undertype ’A’ (MAO-A). Plasmakoncentrationerne af rizatriptan og dets aktive metabolit, N-monodesmethyl, steg ved samtidig administration af en selektiv reversibel MAO-A-hæmmer. Der må forventes lignende eller større effekter med ikke-selektive reversible (f.eks. linezolid) og irreversible MAO-hæmmere. På grund af en risiko for vasokonstriktion af koronararterierne og hypertensive episoder er det kontraindiceret at administrere Rizatriptan Glenmark til patienter, der tager MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

*Betablokkere:* Plasmakoncentrationen af rizatriptan kan stige ved samtidig administration af propranolol. Denne stigning skyldes sandsynligvis en first-pass-interaktion mellem de to lægemidler, idet MAO-A spiller en rolle i metaboliseringen af både rizatriptan og propranolol. Denne interaktion medfører en gennemsnitlig stigning i AUC og Cmax på 70-80 %. Hos patienter, der får propranolol, skal der anvendes en dosis på 5 mg Rizatriptan Glenmark (se pkt. 4.2).

I et interaktionsforsøg medførte nadolol og metoprolol ingen ændringer i plasmakoncentrationen af rizatriptan.

*Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er)/serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI’er) og serotoninsyndrom:* Der er rapporteret om patienter med symptomer, der stemmer overens med serotoninsyndrom (inklusive ændret mentalstatus, autonom ustabilitet og neuromuskulære uregelmæssigheder) efter brug af selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI’er) og triptaner (se pkt. 4.4).

I in vitro-forsøg er der set tegn på, at rizatriptan hæmmer cytokrom P4502D6 (CYP2D6) Der foreligger ingen data vedrørende kliniske interaktioner. Der bør tages højde for muligheden for interaktion, når rizatriptan administreres til patienter, der tager CYP2D6-substrater.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra anvendelse hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser efter eksponering i graviditetens første trimester. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er utilstrækkelige data i forhold til brug af rizatriptan under graviditetens andet og tredje trimester. Rizatriptan kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigtklinisk.

Amning

Rizatriptan udskilles i lav koncentration i modermælk med en gennemsnitlig relativ spædbørnsdosis på mindre end < 1 % (mindre end 6 % i worst case scenario baseret på Cmax i modermælk).Der bør udvises forsigtighed, når rizatriptan administreres till amende kvinder, der ammer. Spædbarnets eksponering kan minimeres ved at undgå amning i 12 timer efter administration af rizatriptan.

Fertilitet

Virkningen på menneskers fertilitet er ikke undersøgt. Dyreforsøg viste kun minimal virkning på fertiliteten ved plasmakoncentrationer, som lå langt over de terapeutiske koncentrationer til mennesker (mere end 500-fold).

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Rizatriptan Glenmark påvirker moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Migræne eller behandling med Rizatriptan Glenmark kan forårsage somnolens hos visse patienter. Der er også rapporteret om svimmelhed hos visse patienter, der fik Rizatriptan Glenmark. Patienterne skal derfor vurdere, om de er i stand til at udføre komplekse opgaver under migræneanfald og efter indtagelse af Rizatriptan Glenmark.

* 1. **Bivirkninger**

 Rizatriptan-formuleringer (tabletter og orale lyofilisater) er blevet undersøgt hos 8630 voksne patienter i kontrollerede kliniske forsøg af op til et års varighed. De mest almindelige bivirkninger i forbindelse med kliniske forsøg var svimmelhed, somnolens og asteni/træthed. Følgende bivirkninger er set i kliniske forsøg og/eller efter markedsføring:

(*Meget almindelig [ 1/10], almindelig [ 1/100 til <1/10], ikke almindelig: [* *1/1.000 til <1/100], sjælden [* *1/10.000 til <1/1.000], meget sjælden [* *1/10.000], ikke kendt [kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data]*).

***Immunsystemet:***

*Sjælden*: Overfølsomhedsreaktion, anafylaksi/anafylatoid reaktion.

***Psykiske forstyrrelser:***

*Almindelig:* Insomni,

*Ikke almindelig:* Desorientering, nervøsitet.

***Nervesystemet:***

*Almindelig:* Svimmelhed, somnolens, paræstesi, hovedpine, hypæstesi, nedsat mental skarphed.

*Ikke almindelig:* Ataksi, vertigo, dysgeusi/dårlig smag, tremor, Synkope.

*Ikke kendt:* Krampeanfald, serotoninsyndrom.

***Øjne:***

*Ikke almindelig*: Sløret syn.

***Hjerte:***

*Almindelig:* Palpitationer.

*Ikke almindelig: Arytmi, abnormaliteter i EKG,* takykardi*.*

*Sjælden:* Cerebrovaskulær hændelse (de fleste af disse bivirkninger er blevet rapporteret for patienter med risikofaktorer, der var prædiktive for koronararteriesygdom), bradykardi.

*Ikke kendt:* Myokardieiskæmi eller –infarkt (de fleste af disse bivirkninger er blevet rapporteret for patienter med risikofaktorer, der var prædiktive for koronararteriesygdom).

***Vaskulære sygdomme:***

*Ikke almindelig:* Hypertension, Hedeture.

*Ikke kendt:* Perifer vaskulær iskæmi.

***Luftveje, thorax og mediastinum:***
*Almindelig:* Pharyngeale gener.

*Ikke almindelig:* dyspnø

*Sjælden:* Pibende vejrtrækning.

***Mave-tarm-kanalen:***

*Almindelig:* Kvalme, mundtørhed, opkastning, diarré, dyspepsi.

*Ikke almindelig:* Tørst.

*Ikke kendt:* Iskæmisk tyktarmsbetændelse

***Hud og subkutane væv:***

*Almindelig:* Blussen.

*Ikke almindelig:* Urticaria, angioødem (f.eks. ansigtsødem, hævelse af tungen, pharyngealt ødem) (se tillige pkt. 4.4 vedrørende angioødem), udslæt, øget svedtendens.

*Ikke kendt:* Toksisk epidermal nekrolyse.

***Knogler, led, muskler og bindevæv:***
*Almindelig:* Regional tunghed, Nakkesmerter, stivhed.

*Ikke almindelig:* regional stramhed, muskelsvækkelse, ansigtssmerter, muskelinfiltration.

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:***

*Almindelig:* Asteni/træthed, smerter i mave eller bryst.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Rizatriptan 40 mg (administreret enten som en enkelt dosis eller som to doser med to timers doseringsinterval) var generelt veltolereret hos flere end 300 voksne patienter. De mest almindelige lægemiddelrelaterede bivirkninger var svimmelhed og somnolens.

I et klinisk farmakologiforsøg, hvor 12 voksne forsøgspersoner fik rizatriptan i samlede kumulative doser på 80 mg (givet inden for 4 timer), oplevede to forsøgspersoner synkope og/eller bradykardi. Den ene forsøgsperson, en kvinde på 29 år, fik opkastning, bradykardi og svimmelhed, som indsatte tre timer efter administration af i alt 80 mg rizatriptan (administreret over to timer). Der blev set AV-blok af 3. grad, der responderede på atropin, en time efter indsættelse af de andre symptomer. Den anden forsøgsperson, en 25-årig mand, oplevede forbigående svimmelhed, synkope, inkontinens og en femsekunders systolisk pause (på EKG-monitoren) umiddelpart efter en smertefuld venepunktur. Venepunkturen opstod to timer efter, at forsøgspersonen havde fået i alt 80 mg rizatriptan (administreret over fire timer).

På baggrund af rizatriptans farmakologiske egenskaber kan der desuden opstå hypertension eller andre mere alvorlige kardiovaskulære symptomer efter overdosering. Gastrointestinal dekontaminering (f.eks. ventrikeltømning efterfulgt af aktivt kul) bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om overdosering af Rizatriptan Glenmark. Den kliniske og elektrokardiografiske monitorering skal fortsættes i mindst 12 timer, også selv om der ikke ses kliniske symptomer.

Det vides ikke, hvilken effekt hæmo- eller peritonealdialyse har på serumkoncentrationerne af rizatriptan.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimigrænemidler, selektive serotonin-(5-HT-1)-agonister, ATC-kode: N02C C04

Virkningsmekanisme: selektive serotonin-(5-HT-1B/1D)-agonister

Rizatriptan bindes selektivt og med høj affinitet til humane 5-HT1B- og 5-HT1D-receptorer og har kun lille eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitetved 5-HT2-, 5HT3-, adrenerge alpha1-, alpha2-eller betareceptorer; D1-, D2-receptorer, dopaminerge receptorer, histamin H1-, muscarin- og benzodiazepin-receptorer.

Rizatriptans terapeutiske aktivitet ved behandling af migrænehovedpine kan skyldes stoffets agonistiske effekter ved 5-HT1B- og 5-HT1D–receptorerne på de ekstracerebrale intrakranielle blodkar, som menes at blive udvidet under et anfald, og på de trigeminusnerver, som innerverer dem. Aktivering af disse 5-HT1B- og 5-HT1D-receptorer kan resultere i konstriktion af smerteproducerende intrakranielle blodkar og hæmning af neuropeptidfrigivelsen, hvilket medfører nedsat inflammation i sensitive væv og nedsat transmission af centrale trigeminussmertesignaler.

Farmakodynamiske effekter

*Voksne*

Effektiviteten af rizatriptan ved akut behandling af migræneanfald er blevet fastlagt i fire placebokontrollerede multicenterforsøg, der omfattede mere end 2.000 patienter, der fik rizatriptan 5 eller 10 mg i op til ét år. Lindring af hovedpine indtraf så hurtigt som 30 minutter efter dosering, og responsraterne (dvs. reduktion af moderat eller svær hovedpine til ingen eller milde smerter) to timer efter behandling var 67-77 % med 10 mg tabletten, 60-63 % med 5 mg tabletten og 23-40 % med placebo. Selvom de patienter, der ikke responderede på den første behandling med rizatriptan, ikke fik yderligere doser mod samme anfald, havde de stadig sandsynlighed for at respondere på behandlingen af efterfølgende anfald. Rizatriptan reducerede funktionsnedsættelsen og lindrede kvalme, fotofobi og fonofobi i forbindelse med migræneanfald.

Rizatriptan forbliver effektiv ved behandling af menstruationsmigræne, dvs. migræne som indtræder inden for 3 dage før eller efter indtrædelse af menstruation.

*Unge (12-17 år)*

Virkningen af rizatriptanformuleringer med orale lyofilisater hos pædiatriske patienter (12 til 17 år) er blevet undersøgt i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppeforsøg (n=570). Patientpopulationen skulle være historisk non-responsiv i forhold til NSAID'er og paracetamolbehandling. Patienter med en kvalificerende migrænehovedpine fik indledningsvis placebo eller rizatriptan inden for 30 minutter efter indsættelse. Efter de 15 minutters indkøring med placebo fik de forsøgsdeltagere, som ikke reagerede på placebo, derefter behandlet et enkelt migræneanfald med placebo eller rizatriptan. Der blev anvendt en vægtbaseret doseringsstrategi, hvor patienter på 20 kg til <40 kg fik 5 mg rizatriptan, og patienter på ≥40 kg fik 10 mg rizatriptan.

I dette berigede populationsforsøg sås en forskel på 9 % mellem aktiv behandling og placebo for det primære effektmål, som var smertefrihed (reduktion fra moderate til svære smerter til ingen smerter) 2 timer efter behandling (31 % under rizatriptan kontra 22 % for placebo (p=0,025)). Der blev ikke fundet nogen signifikant forskel for det sekundære effektmål, som var smertelindring (reduktion fra moderate eller svære smerter til milde eller ingen smerter).

*Børn (6-11 år)*

Virkningen af rizatriptanformuleringer med orale lyofilisater er også undersøgt hos pædiatriske patienter fra 6 til 11 år i det samme akutte, placebokontrollerede kliniske forsøg (n=200). Procenten af patienter, som opnåede smertefrihed 2 timer efter behandling, var ikke statistisk signifikant anderledes hos patienter, som fik rizatriptanformuleringer med orale lyofilisater på 5 og 10 mg, sammenlignet med patienter, som fik placebo (39,8 % kontra 30,4 %, p=0,269).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med rizatriptantabletter i alle undergrupper af den pædiatriske population med migræne (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Rizatriptan absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration.

Den gennemsnitlige orale biotilgængelighed af tabletten er på ca. 40-45 %, og de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) opnås efter ca. 1-1,5 time (Tmax). Indtagelse af en oral tablet i forbindelse med et meget fedtholdigt morgenmåltid påvirkede ikke omfanget af rizatriptans absorption, men absorptionen blev forsinket med ca. en time.

*Effekt af fødeindtagelse:*Der er ikke foretaget undersøgelser af effekten af fødeindtagelse på absorptionen af smeltetabletformuleringen. Ved brug af tabletformuleringen er Tmax ca. 1 time forsinket, når tabletterne tages på fuld mave. Der kan opstå lignende forsinkelse i absorptionen af rizatriptan, når smeltetabletterne tages efter et måltid (se pkt. 4.2).

Fordeling

Rizatriptans plasmaproteinbindingsgrad er minimal (14 %) Distributionsvolumen er på ca. 140 liter hos mænd og 110 liter hos kvinder.

Biotransformation

Rizatriptans metaboliseres primært via oxidativ deaminering via monoaminooxidase-A (MAO-A) til indoleddikesyremetabolitten, som ikke er farmakologisk aktiv. Der bliver i lille udstrækning dannet N-monodesmethyl-rizatriptan, som er en metabolit med en aktivitet, der ligner moderstoffets aktivitet ved 5-HT1B/1D-receptorerne, men dette medvirker ikke i signifikant grad til rizatriptans farmakodynamiske aktivitet. Plasmakoncentrationerne af N-monodesmethyl-rizatriptan er på ca. 14 % af de koncentrationer, der ses af moderstoffet, og eliminationshastigheden af de to stoffer er ens. Andre mindre metabolitter omfatter N-oxid, 6-hydroxy-forbindelsen, og sulfatkonjugatet af 6-hydroxy-metabolitten. Ingen af disse mindre metabolitter er farmakologisk aktive. Efter oral administration af 14C-mærket rizatriptan udgør rizatriptan ca. 17 % af den cirkulerende plasmaradioaktivitet.

Elimination

Efter intravenøs administration stiger AUC proportionelt med dosis hos mænd og næsten proportionelt med dosis hos kvinder inden for et doseringsområde på 10-60 µg/kg. Efter oral administration stiger AUC næsten proportionelt med dosis inden for et doseringsområde på 2,5-10 mg. Plasmahalveringstiden af rizatriptan er på gennemsnitligt 2-3 timer hos både mænd og kvinder. Plasmaclearance af rizatriptan er i gennemsnit ca. 1.000-1.500 ml/min hos mænd og ca. 900-1.100 ml/min hos kvinder, hvoraf renal clearance udgør ca. 20-30 %. Efter en oral dosis 14C-mærket rizatriptan udskilles ca. 80 % af radioaktiviteten via urinen og ca. 10 % af dosen udskilles via fæces. Dette viser, at metabolitterne primært udskilles via nyrerne.

I overensstemmelse med first-pass-metabolismen udskilles ca. 14 % af en oral dosis via urinen som uomdannet rizatriptan, hvorimod 51 % udskilles som indoleddikesyremetabolit. Ikke mere end 1 % uskilles i urinen som den aktive N-monodesmethylmetabolit.

Hvis rizatriptan bliver administreret i henhold til det maksimale doseringsregimen, opstår der ingen lægemiddelakkumulation i plasma fra dag til dag.

Patientkarakteristika

*Patienter med et migræneanfald:* Et migræneanfald påvirker ikke rizatriptans farmakokinetik.

*Køn:* AUC af rizatriptan (10 mg oralt) var ca. 25 % lavere hos mænd end hos kvinder, Cmax var 11 % lavere, og Tmax indtrådte på ca. samme tidspunkt. Denne tilsyneladende farmakokinetiske forskel var ikke af klinisk signifikans.

*Ældre:* De plasmakoncentrationer af rizatriptan, der blev set hos ældre forsøgspersoner (i alderen 65 til 77 år), lignede de niveauer, der blev set hos unge voksne.

*Pædiatrisk population: Der blev udført et farmakokinetisk studie af rizatriptan (som orale lyofilisater) på pædiatriske patienter fra 6 til 17 år med migræne. De gennemsnitlige eksponeringer efter administration af en enkelt dosis på 5 mg rizatriptan orale lyofilisater til pædiatriske patienter med en vægt på 20-39 kg eller 10 mg rizatriptan orale lyofilisater til pædiatriske patienter med en vægt på ≥40 kg var henholdsvis 15 % lavere og 17 % højere end den eksponering, der blev observeret efter administration af en enkelt dosis på 10 mg rizatriptan orale lyofilisater til voksne. Den kliniske betydning af disse forskelle er ikke fastslået.*

*Nedsat leverfunktion (Child Pugh-score 5-6):* Efter oral administration hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af mild alkoholforårsaget levercirrose var plasmakoncentrationerne af rizatriptan på niveau med de koncentrationer, der blev set hos yngre mandlige og kvindelige forsøgspersoner. Der blev set en signifikant stigning i AUC (50 %) og i Cmax (25 %) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7). Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser hos patienter med Child-Pugh-score > 7 (svært nedsat leverfunktion).

*Nedsat nyrefunktion:* Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-60 ml/min/1,73 m2) var AUC af rizatriptan ikke signifikant anderledes end hos raske frivillige. Hos hæmodialysepatienter (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m2) var AUC af rizatriptan ca. 44 % højere end hos patienter med normal nyrefunktion. De maksimale plasmakoncentrationer af rizatriptan var ens hos patienter med nedsat nyrefunktion af alle grader og raske frivillige.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale, reproduktionstoksicitet og udvikling stoksicitet.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose (E460a)

Crospovidon type A

Aspartam (E951)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloid silica

Pebermyntearoma (indeholder modificeret fødevarestivelse)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 71253

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. december 2024