

0462-BGR-2010-001344

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА

Таблетка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рез. №

9900195

Разрешение №

П - 9405 / 21.04.2010

Доброление №

(косто отговаря на 14,53 kg)

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MAXALT 10 mg Tablets  
МАКСАЛТ 10 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 10 mg ризатриптан (rizatriptan) ризатриптан бензоат).

Помощно вещество: лактоза монохидрат 60,5 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледо розова, продълговата, изпъкнала таблетка, с надпис "Maxalt" от едната страна и "MSD 267" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на острия мигренозен пристъп с или без аура.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Общи

MAXALT не трябва да се използва за профилактика.  
Таблетките се поглъщат цели с течност.

#### Възрастни над 18-годишна възраст

Препоръчаната доза е 10 mg. Клиничният опит показва, че при тази доза се постига най-добър клиничен ефект.

Началото на действието (намаляване или изчезване на главоболието) може да настъпи в първите 30 минути след приема му.

*Повторна доза:* Между отделните приеми трябва да има поне 2 часа. За 24 часа не трябва да се вземат повече от 30 mg.

- *при възобновяване на главоболието в рамките на 24 часа:* Ако след отзвучаване на първия пристъп главоболието се възвърне, може да се вземат допълнителни дози като се съблюдават споменатите препоръки.
- *при липса на отговор:* Ефективността на повторната доза при лечение на пристъп, който не се е повлиял от първия прием, не е проучвана в контролирани опити.

Клиничните изпитвания сочат, че болните, които не се повлияват от лечението при един пристъп, могат да се повлияят при следващ.

Макар и по-малко ефективни от 10 mg, съществуват и таблетки от 5 mg. Тази доза може да е предназначена за някои пациенти, например тези, които се лекуват с пропранолол.

*Пациентите, които се лекуват с пропранолол:* При болните на лечение с пропранолол трябва да се използват таблетките от 5 mg, като максималната доза за 24 часа е 3 таблетки (вж. точка 4.5).

Употреба при педиатрични пациенти

*Деца (под 12 годишна възраст)*

Няма налични данни за употребата на rizatriptan при деца под 12 годишна възраст. Поради това не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

*Юноши (12-17 годишна възраст)*

В едно плацебо-контролирано проучване, ефективността на MAXALT таблетки (5mg) не е била установена. Нежеланите лекарствени реакции докладвани в това клинично проучване са били сходни по характер с тези, докладвани от клиничните изпитвания при възрастни. Употребата на MAXALT таблетки не се препоръчва при пациенти под 18 години.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към rizatriptan или някоя от съставките на препарата.

Едновременна употреба на моноаминоксидазни (MAO) инхибитори или използване по-рано от две седмици след прекратяване на лечението с MAO инхибитор.

Допълнителни противопоказания, които се основават на фармакодинамичните свойства на съединенията от този клас:

Неконтролирана артериална хипертония.

Установена исхемична болест на сърцето, в това число стенокардия, анамнеза за инфаркт на миокарда или документирана тиха исхемия, обективни и субективни симптоми на ИБС или ангина на Prinzmetal.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

MAXALT не трябва да се употребява при болни, при които диагнозата мигрена не е установена. MAXALT не трябва да се използва при болни с базиларна или хемиплегична мигрена.

MAXALT не трябва да се използва за лечение на "атипично" главоболие, т.е. главоболие, което може да е свързано с други сериозни заболявания (например мозъчен инсулт или руптура на аневризма), при които вазоконстрикцията на мозъчните съдове може да е опасна.

Има съобщения за редки случаи на сериозни коронарни инциденти при използване на тази група лекарства, включително MAXALT (вж. точка 4.8). При болните с риск от ИБС (например хипертоници, диабетици, пушачи и фамилно обременени с ИБС) преди започване на лечението трябва да се има предвид изследване на сърдечната функция. При пациенти с доказана ИБС MAXALT не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

Едновременно с MAXALT не трябва да се употребяват други агонисти на серотониновите 1B/1D рецептори (например суматриптан).

Не се препоръчва прилагането на MAXALT и препарати от групата на ерготамин (например ерготамин, дихидроерготамин или метисергид) през интервал по-къс от 6 часа. Въпреки че при клинично-фармакологичните проучвания, обхващащи 16 здрави мъже третирани с rizatriptan и парентерален ерготамин, не е наблюдаван адитивен вазоспастичен ефект, такива ефекти са теоретично възможни.

По време на комбинирано приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)/ инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRIs) и триптани са били докладвани случаи на живото-застрашаващ серотонинов синдром. Ако е клинично наложителна съвместната терапия на MAXALT със SSRI (например sertraline, escitalopram oxalate и fluoxetine) или със SNRI (например venlafaxine, duloxetine) се препоръчва внимателно наблюдаване на пациента, особено при започване на лечението и при увеличаване на дозата. Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичното състояние (например възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (например тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (например свръх рефлексии, некоординираност) и/или гастроинтестинални симптоми (например гадене, повръщане, диария) (вж. точка 4.5)

Количеството на лактозата в една таблетка (60,50 mg в тези от 10 mg) вероятно не е достатъчно, за да предизвика прояви на лактозна непоносимост.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Моноаминоксидазни инхибитори:* rizatriptan се метаболизира основно от моноаминоксидаза А (MAO-A). Плазмените концентрации на rizatriptan и неговия активен N-монодезметил метаболит се увеличават при едновременното приложение на селективен обратим MAO-A инхибитор. Сходен или по-силен ефект се очаква при съчетаване с неселективни, необратими MAO инхибитори. При пациентите, които се лекуват с MAO инхибитори, употребата на MAXALT е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Бета-блокери:* Плазмените концентрации на rizatriptan могат да нараснат при едновременното използване на пропранолол. Това нарастване вероятно се дължи на взаимодействие между двата медикамента при първоначалното им преминаване през черния дроб, тъй като както пропранололът, така и rizatriptan се метаболизират основно от MAO-A. При болните, които получават пропранолол, трябва да се използват таблетки от 5 mg (вж. точка 4.2). Не е установено фармакокинетично взаимодействие между rizatriptan и други бета-блокери като надолол или метопролол. Въз основа на данните от проучвания in vitro, с тимолол и атенолол не се очакват фармакокинетични взаимодействия.

*Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/ инхибитори на обратното захващане на серотониннорепинефрин и серотонинов синдром:* По време на комбинирано приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)/ инхибитори на обратното захващане на серотониннорепинефрин (SNRIs) и триптани са били докладвани случаи на живото-застрашаващ серотонинов синдром (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Употреба по време на бременността

Не са провеждани клинични изпитвания с rizatriptan при бременни.

При проучвания за репродуктивност, токсичност и развитие при плъхове и зайци не са установени свързани увреждания или малформации у плода. Не са установени и каквито и да е нежелани ефекти върху репродуктивните показатели в ранните или късни срокове на бременността, или в периода на кърмене. При тези изследвания са били постигнати високи концентрации на препарата в кръвта на майката, в тъканите на плода и в кърмата.

Тъй като проучванията на токсичните ефекти върху развитието и възпроизвеждането при животни не винаги могат да предвидят реакциите при хора, MAXALT трябва да се използва по време на бременността само в случай на крайна нужда.

#### Употреба по време на кърмене

При проучвания при плъхове са установени много високи концентрации на rizatriptan в кърмата, но нежелани ефекти не са наблюдавани. При хора няма данни по този въпрос.

Тъй като проучванията на възпроизвеждането при животни не винаги могат да предвидят реакциите при хора, MAXALT трябва да се прилага с особено внимание при жени, които кърмят.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Мигрената или лечението на мигрена с MAXALT може при някои пациенти да предизвика сънливост. При някои пациенти, лекувани с MAXALT има съобщения и за замаяване. По тази причина болните трябва да направят преценка на способностите си за извършване на сложни задачи по време на мигренозен пристъп и след прием на MAXALT.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

MAXALT е изследван в контролирани клинични проучвания, обхващащи повече от 3600 болни за срок до една година. Най-честите странични ефекти са били замаяване, сънливост и астения/умора. Следните нежелани лекарствени реакции са оценени в клиничните изпитвания и/или са съобщени по време на пазарната употреба:

Много чести (> 1/10); чести ( $\geq 1/100$ , < 1/10), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/10 000), много редки (< 10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, анафилактични/анафилactoидни реакции

Психични нарушения:

Нечести: дезориентация, безсъние, напрегнатост

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, сънливост, парастезия, главоболие, хиперестазия, намалена умствена дейност, тремор

Нечести: атаксия, вертиго

Редки: синкоп, дисгеузия, серотонинов синдром

С неизвестна честота: гърч

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение

Сърдечни нарушения:

Чести: палпитации, тахикардия

Редки: миокардна исхемия или инфаркт, мозъчно-съдови инциденти. Повечето от тези нежелани лекарствени реакции са съобщени при пациенти с предразполагащи рискови фактори за коронарна артериална болест

Съдови нарушения:

Чести: топли вълни/зачервяване

Нечести: хипертония

С неизвестна честота: периферна съдова исхемия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: фарингеален дискомфорт, диспнея

Редки: хрипове

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, сухота в устата, повръщане, диария

Нечести: жажда, диспепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: зачервяване, потене

Нечести: сърбеж, уртикария

Редки: ангиоедем (вкл. оток на лицето, подуване на езика, фарингеален оток), обрив, токсична епидермална некроза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: чувство на тежест в определена област

Нечести: болка във врата, стягане в определена област, скованост, мускулна слабост

Редки: болка на лицето

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, болка в гърдите, коремна болка

#### 4.9 Предозиране

Доза от 40 mg rizatriptan (като еднократна доза или на два приема през по-малко от 2 часа) се понесоха добре при над 300 пациенти. Най-често наблюдаваните странични ефекти бяха замайване и сънливост.

При клинично-фармакологично проучване, при което на 12 души е даден rizatriptan в обща кумулативна доза 80 mg (давана в рамките на 4 часа), при двама души се наблюдава синкоп и/или брадикардия. При единият индивид, жена на 29 години възникнаха повръщане, брадикардия и замаяност три часа след прием на 80 mg rizatriptan (взети в рамките на два часа). Един час след началото на другите симптоми е наблюдаван AV блок III степен, повлияващ се от атропин. При втория - мъж на 25 години, непосредствено след болезнена венепункция настъпила преходна замаяност, синкоп, инконтиненция и систолна пауза, продължила 5 секунди (установена с ЕКГ). Венепункцията е направена два часа след приема на обща доза 80 mg rizatriptan (дадени за 4 часа).

Като се има предвид фармакологията на rizatriptan, при предозиране могат да се очакват артериална хипертония или други по-сериозни симптоми от страна на сърдечносъдовата система. При болните, при които се подозира предозиране на MAXALT трябва да се пристъпи към очистване на стомашночревния тракт (например стомашна промивка, последвана от прием на

активен въглен). Клиничното и ЕКГ наблюдение трябва да продължи поне 12 часа, дори и при липса на клинични прояви.

Ефектът на хемо- и перитонеалната диализа върху серумната концентрация на rizatriptan не е известен.

Приблизителната орална LD<sub>50</sub> на rizatriptan е 700 mg/kg при мишки и 2227 mg/kg при плъхове. Приблизителната венозна LD<sub>50</sub> на rizatriptan е съответно 89 mg/kg и 141 mg/kg при мишки и плъхове, съответно.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимигренозни лекарства, селективни агонисти на серотонина (5HT<sub>1</sub>)  
АТС код: N02CC04

#### Механизъм на действие

Rizatriptan е мощен, активен при орално приложение серотонинов агонист, за който е доказано посредством тестове за свързване на изотопно-маркиран лиганд и функционални фармакологични биоизследвания, че действа селективно на серотониновите 1B и 1D (5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub>) рецептори. Rizatriptan не притежава клинично значимо действие върху 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторните субтипове, нито върху алфа и бета-адренергичните, допаминовите, хистаминовите, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Rizatriptan действа на кранио-васкуларните 5-HT<sub>1B</sub> рецептори и предизвиква селективна вазоконстрикция на екстрацеребралните, интракраниални артерии, за които се смята, че се дилатират по време на мигренозен пристъп. Приема се, че вазодилатацията на тези артерии и стимулацията на тригеминалните сензорни пътища на болката са най-важните механизми в патогенезата на мигрената. При анестезирани кучета, rizatriptan намалява селективно кръвотока в каротидните артерии и оказва много по-слаб ефект на циркулацията в коронарните и белодробните артериални съдове.

Rizatriptan също така потиска черепните сензорни пътища, като повлиява периферните и централните задръжни 5-HT<sub>1D</sub> рецептори, които са налице в окончанията на тригеминалните нерви на хората и животните. При стимулация тези тригеминални окончания освобождават пептиди (например субстанция P, пептид свързан с гена на калцитонина и неврокинин A), които предизвикват вазодилатация и възпалителна реакция около кръвоносните съдове в чувствителните тъкани, и които предават ноцицептивните сигнали към централната нервна система. При животни активирането на тригеминалните 5-HT<sub>1D</sub> рецептори от rizatriptan предотвратява освобождаването на тези пептиди, и по този начин намалява вазодилатацията на чувствителните кръвоносни съдове, намалява възпалението на твърдата мозъчна обвивка и потиска централното предаване на болковите импулси. Тези действия могат също така да допринесат за клиничната ефективност на rizatriptan при освобождаване на мигренозната болка.

Rizatriptan притежава слаб частичен агонистичен констрикторен ефект върху изолирани човешки коронарни артерии in vitro. Тази находка е в съответствие с липсата на активност по отношение на 5-HT<sub>2A</sub> рецепторите, за които се знае, че медиират констрикцията на тези съдове.

#### Фармакодинамични ефекти

Ефективността на таблетките MAXALT в лечението на острите мигренозни пристъпи е доказана в четири многоцентрови, контролирани с плацебо проучвания, в които са били включени повече от 2000 болни, получавали MAXALT таблетки от 5 или 10 mg в продължение на до една година. Облекчаването на главоболието е настъпвало още в първите 30 минути след приемането на препарата и процентът на повлияване (т.е. намаляване от умерено силно или силно главоболие към слабо или въобще до липса на главоболието) на втория час след третирането е бил 67-77% с таблетките от 10 mg, 60-63% при таблетките от 5 mg и 23-40% при плацебо. Въпреки че при болните, които не са се повлияли след първия прием на MAXALT, не е давана втора доза по време на същия пристъп, при тях е съществувала възможност за повлияване при следващ пристъп. MAXALT е намалил функционалните смущения при болните и е облекчил гаденето, фотофобията и фонофобията, свързани с мигренозния пристъп. MAXALT също така е подобрил професионалното и социалното функциониране и е намалил напрегнатостта и тревожността в последващите 24 часа след пристъпа.

С таблетките от 10 mg облекчаването е започвало по-бързо и болката и функционалните смущения са изчезвали при повече пациенти, докато по-малко болни са се нуждаели от анагетик и/или антиеметик, отколкото с таблетките от 5 mg. Било е установено, че дозата 2,5 mg не е ефективна.

Ефективността не се е влияела от наличието на аура, от расата на пациентите, пола или възрастта, нито от едновременното използване на орални контрацептиви или обичайните средства за профилактика на мигрената (като бета-блокери, калциеви антагонисти, селективни инхибитори на серотониновата помпа, трициклични антидепресанти или валпроева киселина).

В две допълнителни многоцентрови, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1038 пациентки на rizatriptan, ефективността не се е влияела от връзката с менструацията.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След орално приложение rizatriptan се абсорбира бързо и пълно. Средната бионаличност на таблетките е около 40-45% и средни пикови плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се постигат приблизително след 1-1,5 часа ( $T_{max}$ ). Приемането на таблетка rizatriptan с богата на мазнини закуска не намалява, но леко забавя резорбцията на препарата. В клиничните проучвания MAXALT е прилаган без съобразяване с храненето.

### Разпределение

Rizatriptan се свързва с плазмените протеини минимално (14 %). Обемът на разпределение е приблизително 140 литра при мъжете и 110 литра при жените.

Проучванията при плъхове сочат, че rizatriptan преминава кръвно-мозъчната бариера в ограничена степен.

### Биотрансформация

Rizatriptan основно се метаболизира чрез окислително деаминиране от моноаминоксидаза А (MAO-A) до едно производно на индолоцетната киселина, което не е фармакологично активно. N-monodesmethyl-rizatriptan, метаболит с фармакологична активност по отношение на 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецептора, сходна с тази на rizatriptan, се образува в по-малка степен, но не допринася съществено за фармакодинамичното действие на rizatriptan. Плазмените концентрации на N-monodesmethyl-

rizatriptan съставляват приблизително 14% от тези на първоначалното съединение, и двете вещества се елиминират с еднаква скорост. Образуват се и други метаболити с по-малко значение, като N-оксид, 6-хидроксидно съединение и сулфатиран конюгат на 6-хидроксиден метаболит. Никой от тези метаболити не е фармакологично активен. След орално приложение на rizatriptan, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , rizatriptan съставлява 17% от общата циркулираща плазмена радиоактивност.

### Елиминиране

Плазменият полуживот на rizatriptan при мъже и жени е средно 2-3 часа. След венозно приложение до 60 мкг/кг при мъже фармакокинетиката на rizatriptan е линейна, а при жени - почти линейна. Плазменият клирънс на rizatriptan е средно около 1000-1500 мл/мин при мъже и 900-1100 мл/мин при жени; бъбречният клирънс е около 20-30% от общия. След орален прием на rizatriptan, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , около 80% от активността се екскретира с урината и около 10% - с изпражненията. Това показва, че метаболитите се екскретират предимно през бъбреците.

След орално приложение на 2,5 до 10 mg rizatriptan, фармакокинетиката му се подчинява на практически линейна зависимост. Поради ефекта на първо преминаване през черния дроб, около 14% от приетата през устата доза се екскретират през бъбреците непроменени, а 51% - като индолацетатен метаболит.

При трикратно прилагане на 10 mg MAXALT през 2 часа в четири последователни дни, плазмената концентрация на rizatriptan нараства в рамките на деня в съответствие с плазмения му полуживот, но не настъпва кумулация от единия до другия ден.

### Особености при отделните пациенти

*Пол:* При мъжете площта под кривата (AUC) на rizatriptan (10 mg на ден) е била с около 25% по-малка, отколкото при жените,  $\text{St}_{\text{max}}$  - с 11 % по-ниска, а  $\text{T}_{\text{max}}$  е настъпвало приблизително по същото време. Тези явни фармакокинетични различия са без клинично значение.

*Пациенти в старческа възраст:* Установените плазмени концентрации при хора в старческа възраст (на възраст между 65 и 77 г.) не се различават от тези при по-млади.

*Чернодробна недостатъчност:* След приложение при болни с чернодробно увреждане в резултат на лека до умерена чернодробна цироза с алкохолна генеза, плазмените концентрации на rizatriptan са били сходни с тези при млади мъже и жени.

*Бъбречна недостатъчност:* При болни с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10 - 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) AUC на rizatriptan не се е различавала значимо от тази при здрави. При пациенти на хемодиализа AUC на rizatriptan е била с около 44% по-голяма, отколкото при болни със запазена бъбречна функция. Максималната плазмена концентрация на rizatriptan при болни във всички стадии на ХБН е била сходна с тази при здрави.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Токсичният потенциал на rizatriptan е изследван в поредица от проучвания на токсичността при многократно орално приложение при кучета и плъхове, продължили до една година, и върху мишки, с продължителност до 14 седмици. Не са установени нежелани находки, които да не позволяват прилагането на MAXALT в терапевтични дози при хора.

Канцерогенният потенциал на rizatriptan е бил изследван в проучване върху плъхове, продължило 106 седмици и в проучване върху мишки с продължителност 100 седмици при орални дози до 125 mg/кг/ден (625 пъти по-високи от тези при хора – 10 mg или 0,2 mg/кг). Тези дози са осигурили



експозиционни интервали (съотношения на AUC), превишаващи системната експозиция при хора при терапевтична доза 10 mg (0,2 mg/kg), до 600 пъти при плъховете и 400 пъти при мишките. Нито при мишките, нито при плъховете са установени данни за канцерогенност при повишените дози на rizatriptan.

Rizatriptan, метаболитно активиран или не, не е показал нито генотоксичност, нито мутагенност, нито кластогенност при никое *in vitro* или *in vivo* изследване на генетичната токсичност: микробна мутагенност, *in vitro* изследване за хромозомни аберации, *in vitro* изследване за мутагенност при V-79 клетъчни линии, *in vitro* алкална елуция/изследване на хепатоцити на плъх и *in vivo* изследване на хромозомни аберации в костен мозък от мишка.

Не са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности, нито токсичност и малформации у плода при мъжки и женски плъхове (освен леко намалено телесно тегло при по-високи дози) третиран с орален rizatriptan до 100 и съответно 250 mg/kg дневно (500 и 1250 пъти повече от дозата при хора 10 mg или 0,2 mg/kg). Освен това не са установени отрицателни ефекти върху репродуктивните способности в ранните срокове на бременността и по време на лактация. Тези дози осигуряват експозиция над 900 пъти по-висока от системната експозиция при хора, което е изчислено въз основа на съотношението на AUC на плазмените нива при женски плъхове и тези при хора, третиран с доза 10 mg (0,2 mg/kg). Препаратът преминава в значителни количества през плацентарната бариера, което се доказва от нивата във феталната кръв - 20-40% от тези в майчината. Препаратът се екскретира и в кърмата, където нивата надвишават 5-кратно или повече нивата в плазмата на майката. Въпреки високата експозиция на майката, плода и новороденото, установени при тези проучвания, не са наблюдавани неблагоприятни въздействия на rizatriptan върху преживяемостта, развитието, поведението, възпроизводството или хистологията на тестисите в първо, както и във второ поколение.

Не са наблюдавани смущения в развитието или токсичност или малформации в плода при бременни зайци (единствено леко намаление на телесното тегло при по-високи дози), третиран с орален rizatriptan до 50 mg/kg (250 пъти по-висока доза от терапевтичната доза при хора – 10 mg или 0,2 mg/kg). На фона на тези дози се постига високо ниво на препарата в майчината кръв като експозицията въз основа на съотношението на AUC е 475 пъти по-висока, отколкото тази при хора при доза 10 mg (0,2 mg/kg). Значителното преминаване на препарата през плацентата води до нива във феталните тъкани 42-49% от тези в майчината плазма.

Не са установени неблагоприятни ефекти върху развитието на плода при плъхове и зайци, третиран по време на бременността или лактацията с rizatriptan в дози, многократно надвишаващи терапевтичните дози при човека. Значителното преминаване на rizatriptan през плацентата е документирано въз основа на плазмените и тъканите нива у плода.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат  
 Микрокристална целулоза  
 Прежелатинизирано нишесте  
 Червен железен оксид (E 172)  
 Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Не приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

МАХАЛТ таблетки от 10 mg се предлага в алуминиеви блистери по 2 таблетки (1блистер x 2 таблетки) и 6 таблетки (2 блистера x 3 таблетки), опаковани в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,  
София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9900195

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение: 12/07/1999  
Дата на последно подновяване: 02/11/2004

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Макар и по-малко ефективни от 10 mg, съществуват и таблетки от 5 mg. Тази доза може да е предназначена за някои пациенти, например тези, които се лекуват с пропранолол.

*Пациентите, които се лекуват с пропранолол:* При болните на лечение с пропранолол трябва да се използват таблетките от 5 mg, като максималната доза за 24 часа е 3 таблетки (вж. точка 4.5).

#### Употреба при педиатрични пациенти

##### *Деца (под 12 годишна възраст)*

Няма налични данни за употребата на rizatriptan при деца под 12 годишна възраст. Поради това не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

##### *Юноши (12-17 годишна възраст)*

В едно плацебо-контролирано проучване, ефективността на MAXALT таблетки (5mg) не е била установена. Нежеланите лекарствени реакции докладвани в това клинично проучване са били сходни по характер с тези, докладвани от клиничните изпитвания при възрастни. Употребата на MAXALT таблетки не се препоръчва при пациенти под 18 години.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към rizatriptan или някоя от съставките на препарата.

Едновременна употреба на моноаминооксидазни (MAO) инхибитори или използване по-рано от две седмици след прекратяване на лечението с MAO инхибитор.

Допълнителни противопоказания, които се основават на фармакодинамичните свойства на съединенията от този клас:

Неконтролирана артериална хипертония.

Установена исхемична болест на сърцето, в това число стенокардия, анамнеза за инфаркт на миокарда или документирана тиха исхемия, обективни и субективни симптоми на ИБС или ангина на Prinzmetal.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

MAXALT не трябва да се употребява при болни, при които диагнозата мигрена не е установена. MAXALT не трябва да се използва при болни с базиларна или хемиплегична мигрена.

MAXALT не трябва да се използва за лечение на “атипично” главоболие, т.е. главоболие, което може да е свързано с други сериозни заболявания (например мозъчен инсулт или руптура на аневризма), при които вазоконстрикцията на мозъчните съдове може да е опасна.

Има съобщения за редки случаи на сериозни коронарни инциденти при използване на тази група лекарства, включително MAXALT (вж. точка 4.8). При болните с риск от ИБС (например хипертоници, диабетици, пушачи и фамилно обременени с ИБС) преди започване на лечението трябва да се има предвид изследване на сърдечната функция. При пациенти с доказана ИБС MAXALT не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

Едновременно с MAXALT не трябва да се употребяват други агонисти на серотониновите 1B/1D рецептори (например суматриптан).

0462-BGR-2010-001344

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MAXALT 10 mg Tablets  
МАКСАЛТ 10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТ

ватика характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9900195

Разрешение № П - 9405, 21. 04. 2010

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 10 mg ризатриптан (rizatriptan) (косто отговаря на 14,53 mg ризатриптан бензоат).

Помощно вещество: лактоза монохидрат 60,5 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледо розова, продълговата, изпъкнала таблетка, с надпис "Maxalt" от едната страна и "MSD 267" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на острия мигренозен пристъп с или без аура.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Общи

MAXALT не трябва да се използва за профилактика.  
Таблетките се поглъщат цели с течност.

#### Възрастни над 18-годишна възраст

Препоръчаната доза е 10 mg. Клиничният опит показва, че при тази доза се постига най-добър клиничен ефект.

Началото на действието (намаляване или изчезване на главоболието) може да настъпи в първите 30 минути след приема му.

*Повторна доза:* Между отделните приеми трябва да има поне 2 часа. За 24 часа не трябва да се вземат повече от 30 mg.

- *при възобновяване на главоболието в рамките на 24 часа:* Ако след отзвучаване на първия пристъп главоболието се възвърне, може да се вземат допълнителни дози като се съблюдават споменатите препоръки.
- *при липса на отговор:* Ефективността на повторната доза при лечение на пристъп, който не се е повлиял от първия прием, не е проучвана в контролирани опити.

Клиничните изпитвания сочат, че болните, които не се повлияват от лечението при един пристъп, могат да се повлияят при следващ.

При проучвания за репродуктивност, токсичност и развитие при плъхове и зайци не са установени свързани увреждания или малформации у плода. Не са установени и каквито и да е нежелани ефекти върху репродуктивните показатели в ранните или късни срокове на бременността, или в периода на кърмене. При тези изследвания са били постигнати високи концентрации на препарата в кръвта на майката, в тъканите на плода и в кърмата.

Тъй като проучванията на токсичните ефекти върху развитието и възпроизвеждането при животни не винаги могат да предвидят реакциите при хора, MAXALT трябва да се използва по време на бременността само в случай на крайна нужда.

#### Употреба по време на кърмене

При проучвания при плъхове са установени много високи концентрации на rizatriptan в кърмата, но нежелани ефекти не са наблюдавани. При хора няма данни по този въпрос.

Тъй като проучванията на възпроизвеждането при животни не винаги могат да предвидят реакциите при хора, MAXALT трябва да се прилага с особено внимание при жени, които кърмят.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Мигрената или лечението на мигрена с MAXALT може при някои пациенти да предизвика сънливост. При някои пациенти, лекувани с MAXALT има съобщения и за замайване. По тази причина болните трябва да направят преценка на способностите си за извършване на сложни задачи по време на мигренозен пристъп и след прием на MAXALT.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

MAXALT е изследван в контролирани клинични проучвания, обхващащи повече от 3600 болни за срок до една година. Най-честите странични ефекти са били замайване, сънливост и астения/умора. Следните нежелани лекарствени реакции са оценени в клиничните изпитвания и/или са съобщени по време на пазарната употреба:

Много чести (> 1/10); чести ( $\geq 1/100$ , < 1/10), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000), много редки (< 10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, анафилактични/анафилктоидни реакции

Психични нарушения:

Нечести: дезориентация, безсъние, напрегнатост

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, сънливост, парастезия, главоболие, хиперестазия, намалена умствена дейност, тремор

Нечести: атаксия, вертиго

Редки: синкоп, дисгеузия, серотонинов синдром

С неизвестна честота: гърч

Нарушения на очите:

Нечести: замъглено зрение

Сърдечни нарушения:

Не се препоръчва прилагането на MAXALT и препарати от групата на ерготамин (например ерготамин, дихидроерготамин или метисергид) през интервал по-къс от 6 часа. Въпреки че при клинично-фармакологичните проучвания, обхващащи 16 здрави мъже третирани с rizatriptan и парентерален ерготамин, не е наблюдаван адитивен вазоспастичен ефект, такива ефекти са теоретично възможни.

По време на комбинирано приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)/ инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRIs) и триптани са били докладвани случаи на живото-застрашаващ серотонинов синдром. Ако е клинично наложителна съвместната терапия на MAXALT със SSRI (например sertraline, escitalopram oxalate и fluoxetine) или със SNRI (например venlafaxine, duloxetine) се препоръчва внимателно наблюдаване на пациента, особено при започване на лечението и при увеличаване на дозата. Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичното състояние (например възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (например тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невро-мускулни нарушения (например свръх рефлексии, некоординираност) и/или гастроинтестинални симптоми (например гадене, повръщане, диария) (вж. точка 4.5)

Количеството на лактозата в една таблетка (60,50 mg в тези от 10 mg) вероятно не е достатъчно, за да предизвика прояви на лактозна непоносимост.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Моноаминоксидазни инхибитори:* rizatriptan се метаболизира основно от моноаминоксидаза А (MAO-A). Плазмените концентрации на rizatriptan и неговия активен N-монодезметил метаболит се увеличават при едновременното приложение на селективен обратим MAO-A инхибитор. Сходен или по-силен ефект се очаква при съчетаване с неселективни, необратими MAO инхибитори. При пациентите, които се лекуват с MAO инхибитори, употребата на MAXALT е противопоказана (вж. точка 4.3).

*Бета-блокери:* Плазмените концентрации на rizatriptan могат да нараснат при едновременното използване на пропранолол. Това нарастване вероятно се дължи на взаимодействие между двата медикамента при първоначалното им преминаване през черния дроб, тъй като както пропранололът, така и rizatriptan се метаболизират основно от MAO-A. При болните, които получават пропранолол, трябва да се използват таблетки от 5 mg (вж. точка 4.2). Не е установено фармакокинетично взаимодействие между rizatriptan и други бета-блокери като надолол или метопролол. Въз основа на данните от проучвания in vitro, с тимолол и атенолол не се очакват фармакокинетични взаимодействия.

*Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/ инхибитори на обратното захващане на серотониннорепинефрин и серотонинов синдром:* По време на комбинирано приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)/ инхибитори на обратното захващане на серотониннорепинефрин (SNRIs) и триптани са били докладвани случаи на живото-застрашаващ серотонинов синдром (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Употреба по време на бременността

Не са провеждани клинични изпитвания с rizatriptan при бременни.

активен въглен). Клиничното и ЕКГ наблюдение трябва да продължи поне 12 часа, дори и при липса на клинични прояви.

Ефектът на хемо- и перитонеалната диализа върху серумната концентрация на rizatriptan не е известен.

Приблизителната орална LD<sub>50</sub> на rizatriptan е 700 mg/kg при мишки и 2227 mg/kg при плъхове. Приблизителната венозна LD<sub>50</sub> на rizatriptan е съответно 89 mg/kg и 141 mg/kg при мишки и плъхове, съответно.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антимигренозни лекарства, селективни агонисти на серотонина (5HT<sub>1</sub>)  
АТС код: N02CC04

#### Механизъм на действие

Rizatriptan е мощен, активен при орално приложение серотонинов агонист, за който е доказано посредством тестове за свързване на изотопно-маркиран лиганд и функционални фармакологични биоизследвания, че действа селективно на серотониновите 1B и 1D (5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub>) рецептори. Rizatriptan не притежава клинично значимо действие върху 5-HT<sub>2</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторните субтипове, нито върху алфа и бета-адренергичните, допаминовите, хистаминовите, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Rizatriptan действа на кранио-вакуларните 5-HT<sub>1B</sub> рецептори и предизвиква селективна вазоконстрикция на екстрацеребралните, интракраниални артерии, за които се смята, че се дилатират по време на мигренозен пристъп. Приема се, че вазодилатацията на тези артерии и стимулацията на тригеминалните сензорни пътища на болката са най-важните механизми в патогенезата на мигрената. При анестезирани кучета, rizatriptan намалява селективно кръвотока в каротидните артерии и оказва много по-слаб ефект на циркулацията в коронарните и белодробните артериални съдове.

Rizatriptan също така потиска черепните сензорни пътища, като повлиява периферните и централните задръжни 5-HT<sub>1D</sub> рецептори, които са налице в окончанията на тригеминалните нерви на хората и животните. При стимулация тези тригеминални окончания освобождават пептиди (например субстанция P, пептид свързан с гена на калцитонина и неврокинин A), които предизвикват вазодилатация и възпалителна реакция около кръвоносните съдове в чувствителните тъкани, и които предават ноцицептивните сигнали към централната нервна система. При животни активирането на тригеминалните 5-HT<sub>1D</sub> рецептори от rizatriptan предотвратява освобождаването на тези пептиди, и по този начин намалява вазодилатацията на чувствителните кръвоносни съдове, намалява възпалението на твърдата мозъчна обвивка и потиска централното предаване на болковите импулси. Тези действия могат също така да допринесат за клиничната ефективност на rizatriptan при освобождаване на мигренозната болка.

Rizatriptan притежава слаб частичен агонистичен констрикторен ефект върху изолирани човешки коронарни артерии in vitro. Тази находка е в съответствие с липсата на активност по отношение на 5-HT<sub>2A</sub> рецепторите, за които се знае, че медираат констрикцията на тези съдове.

#### **Фармакодинамични ефекти**

Чести: палпитации, тахикардия

Редки: миокардна исхемия или инфаркт, мозъчно-съдови инциденти. Повечето от тези нежелани лекарствени реакции са съобщени при пациенти с предразполагащи рискови фактори за коронарна артериална болест

Съдови нарушения:

Чести: топли вълни/зачервяване

Нечести: хипертония

С неизвестна честота: периферна съдова исхемия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: фарингеален дискомфорт, диспнеа

Редки: хрипове

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, сухота в устата, повръщане, диария

Нечести: жажда, диспепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: зачервяване, потене

Нечести: сърбеж, уртикария

Редки: ангиоедем (вкл. оток на лицето, подуване на езика, фарингеален оток), обрив, токсична епидермална некроза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: чувство на тежест в определена област

Нечести: болка във врата, стягане в определена област, скованост, мускулна слабост

Редки: болка на лицето

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения/умора, болка в гърдите, коремна болка

#### 4.9 Предозиране

Доза от 40 mg rizatriptan (като еднократна доза или на два приема през по-малко от 2 часа) се понесоха добре при над 300 пациенти. Най-често наблюдаваните странични ефекти бяха замаяване и сънливост.

При клинично-фармакологично проучване, при което на 12 души е даден rizatriptan в обща кумулативна доза 80 mg (давана в рамките на 4 часа), при двама души се наблюдава синкоп и/или брадикардия. При единият индивид, жена на 29 години възникнаха повръщане, брадикардия и замаяност три часа след прием на 80 mg rizatriptan (взети в рамките на два часа). Един час след началото на другите симптоми е наблюдаван AV блок III степен, повлияващ се от атропин. При втория - мъж на 25 години, непосредствено след болезнена венепункция настъпиха преходна замаяност, синкоп, инконтиненция и систолна пауза, продължила 5 секунди (установена с ЕКГ). Венепункцията е направена два часа след приема на обща доза 80 mg rizatriptan (дадени за 4 часа).

Като се има предвид фармакологията на rizatriptan, при предозиране могат да се очакват артериална хипертония или други по-сериозни симптоми от страна на сърдечносъдовата система. При болните, при които се подозира предозиране на MAXALT трябва да се пристъпи към почистване на стомашночревния тракт (например стомашна промивка, последвана от прием на



rizatriptan съставляват приблизително 14% от тези на първоначалното съединение, и двете вещества се елиминират с еднаква скорост. Образуват се и други метаболити с по-малко значение, като N-оксид, 6-хидрокси съединение и сулфатиран конюгат на 6-хидрокси метаболита. Никой от тези метаболити не е фармакологично активен. След орално приложение на rizatriptan, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , rizatriptan съставлява 17% от общата циркулираща плазмена радиоактивност.

#### Елиминиране

Плазменият полуживот на rizatriptan при мъже и жени е средно 2-3 часа. След венозно приложение до 60 мкг/кг при мъже фармакокинетиката на rizatriptan е линейна, а при жени - почти линейна. Плазменият клирънс на rizatriptan е средно около 1000-1500 мл/мин при мъже и 900-1100 мл/мин при жени; бъбречният клирънс е около 20-30% от общия. След орален прием на rizatriptan, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , около 80% от активността се екскретира с урината и около 10% - с изпражненията. Това показва, че метаболитите се екскретират предимно през бъбреците.

След орално приложение на 2,5 до 10 mg rizatriptan, фармакокинетиката му се подчинява на практически линейна зависимост. Поради ефекта на първо преминаване през черния дроб, около 14% от приетата през устата доза се екскретират през бъбреците непроменени, а 51% - като индолацетатен метаболит.

При трикратно прилагане на 10 mg MAXALT през 2 часа в четири последователни дни, плазмената концентрация на rizatriptan нарасна в рамките на деня в съответствие с плазмения му полуживот, но не настъпва кумулация от единия до другия ден.

#### Особености при отделните пациенти

*Пол:* При мъжете площта под кривата (AUC) на rizatriptan (10 mg на ден) е била с около 25% по-малка, отколкото при жените,  $\text{St}_{\text{max}}$  - с 11 % по-ниска, а  $\text{T}_{\text{max}}$  е настъпвало приблизително по същото време. Тези явни фармакокинетични различия са без клинично значение.

*Пациенти в старческа възраст:* Установените плазмени концентрации при хора в старческа възраст (на възраст между 65 и 77 г.) не се различават от тези при по-млади.

*Чернодробна недостатъчност:* След приложение при болни с чернодробно увреждане в резултат на лека до умерена чернодробна цироза с алкохолна генеза, плазмените концентрации на rizatriptan са били сходни с тези при млади мъже и жени.

*Бъбречна недостатъчност:* При болни с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10 - 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) AUC на rizatriptan не се е различавала значимо от тази при здрави. При пациенти на хемодиализа AUC на rizatriptan е била с около 44% по-голяма, отколкото при болни със запазена бъбречна функция. Максималната плазмена концентрация на rizatriptan при болни във всички стадии на ХБН е била сходна с тази при здрави.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Токсичният потенциал на rizatriptan е изследван в поредица от проучвания на токсичността при многократно орално приложение при кучета и плъхове, продължили до една година, и върху мишки, с продължителност до 14 седмици. Не са установени нежелани находки, които да не позволяват прилагането на MAXALT в терапевтични дози при хора.

Канцерогенният потенциал на rizatriptan е бил изследван в проучване върху плъхове, продължило 106 седмици и в проучване върху мишки с продължителност 100 седмици при орални дози до 125 mg/kg/ден (625 пъти по-високи от тези при хора – 10 mg или 0,2 mg/kg). Тези дози са осигурили

Ефективността на таблетките MAXALT в лечението на острите мигренозни пристъпи е доказана в четири многоцентрови, контролирани с плацебо проучвания, в които са били включени повече от 2000 болни, получавали MAXALT таблетки от 5 или 10 mg в продължение на до една година. Облекчаването на главоболието е настъпвало още в първите 30 минути след приемането на препаратата и процентът на повлияване (т.е. намаляване от умерено силно или силно главоболие към слабо или въобще до липса на главоболието) на втория час след третирането е бил 67-77% с таблетките от 10 mg, 60-63% при таблетките от 5 mg и 23-40% при плацебо. Въпреки че при болните, които не са се повлияли след първия прием на MAXALT, не е давана втора доза по време на същия пристъп, при тях е съществувала възможност за повлияване при следващ пристъп. MAXALT е намалил функционалните смущения при болните и е облекчил гаденето, фотофобията и фонофобията, свързани с мигренозния пристъп. MAXALT също така е подобрил професионалното и социалното функциониране и е намалил напрегнатостта и тревожността в последващите 24 часа след пристъпа.

С таблетките от 10 mg облекчаването е започвало по-бързо и болката и функционалните смущения са изчезвали при повече пациенти, докато по-малко болни са се нуждаели от аналгетик и/или антиеметик, отколкото с таблетките от 5 mg. Било е установено, че дозата 2,5 mg не е ефективна.

Ефективността не се е влияела от наличието на аура, от расата на пациентите, пола или възрастта, нито от едновременното използване на орални контрацептиви или обичайните средства за профилактика на мигрената (като бета-блокери, калциеви антагонисти, селективни инхибитори на серотониновата помпа, трициклични антидепресанти или валпроева киселина).

В две допълнителни многоцентрови, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, включващи 1038 пациентки на rizatriptan, ефективността не се е влияела от връзката с менструацията.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След орално приложение rizatriptan се абсорбира бързо и пълно. Средната бионаличност на таблетките е около 40-45% и средни пикови плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се постигат приблизително след 1-1,5 часа ( $T_{max}$ ). Приемането на таблетка rizatriptan с богата на мазнини закуска не намалява, но леко забавя резорбцията на препаратата. В клиничните проучвания MAXALT е прилаган без съобразяване с храненето.

### Разпределение

Rizatriptan се свързва с плазмените протеини минимално (14 %). Обемът на разпределение е приблизително 140 литра при мъжете и 110 литра при жените.

Проучванията при плъхове сочат, че rizatriptan преминава кръвно-мозъчната бариера в ограничена степен.

### Биотрансформация

Rizatriptan основно се метаболизира чрез окислително деаминиране от моноаминоксидаза А (MAO-A) до едно производно на индолоцетната киселина, което не е фармакологично активно. N-monodesmethyl-rizatriptan, метаболит с фармакологична активност по отношение на 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецептора, сходна с тази на rizatriptan, се образува в по-малка степен, но не допринася съществено за фармакодинамичното действие на rizatriptan. Плазмените концентрации на N-monodesmethyl-

Не приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

МАХАЛТ таблетки от 10 mg се предлага в алуминиеви блистери по 2 таблетки (1 блистер x 2 таблетки) и 6 таблетки (2 блистера x 3 таблетки), опаковани в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,  
София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9900195

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение: 12/07/1999  
Дата на последно подновяване: 02/11/2004

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

експозиционни интервали (съотношения на AUC), превишаващи системната експозиция при хора при терапевтична доза 10 mg (0,2 mg/kg), до 600 пъти при плъховете и 400 пъти при мишките. Нито при мишките, нито при плъховете са установени данни за канцерогенност при повишените дози на rizatriptan.

Rizatriptan, метаболитно активиран или не, не е показал нито генотоксичност, нито мутагенност, нито кластогенност при никое *in vitro* или *in vivo* изследване на генетичната токсичност: микробна мутагенност, *in vitro* изследване за хромозомни аберации, *in vitro* изследване за мутагенност при V-79 клетъчни линии, *in vitro* алкална елуция/изследване на хепатоцити на плъх и *in vivo* изследване на хромозомни аберации в костен мозък от мишка.

Не са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности, нито токсичност и малформации у плода при мъжки и женски плъхове (освен леко намалено телесно тегло при по-високи дози) третиран с орален rizatriptan до 100 и съответно 250 mg/kg дневно (500 и 1250 пъти повече от дозата при хора 10 mg или 0,2 mg/kg). Освен това не са установени отрицателни ефекти върху репродуктивните способности в ранните срокове на бременността и по време на лактация. Тези дози осигуряват експозиция над 900 пъти по-висока от системната експозиция при хора, което е изчислено въз основа на съотношението на AUC на плазмените нива при женски плъхове и тези при хора, третиран с доза 10 mg (0,2 mg/kg). Препаратът преминава в значителни количества през плацентарната бариера, което се доказва от нивата във феталната кръв - 20-40% от тези в майчината. Препаратът се екскретира и в кърмата, където нивата надвишават 5-кратно или повече нивата в плазмата на майката. Въпреки високата експозиция на майката, плода и новороденото, установени при тези проучвания, не са наблюдавани неблагоприятни въздействия на rizatriptan върху преживяемостта, развитието, поведението, възпроизводството или хистологията на тестисите в първо, както и във второ поколение.

Не са наблюдавани смущения в развитието или токсичност или малформации в плода при бременни зайци (единствено леко намаление на телесното тегло при по-високи дози), третиран с орален rizatriptan до 50 mg/kg (250 пъти по-висока доза от терапевтичната доза при хора - 10 mg или 0,2 mg/kg). На фона на тези дози се постига високо ниво на препарата в майчината кръв като експозицията въз основа на съотношението на AUC е 475 пъти по-висока, отколкото тази при хора при доза 10 mg (0,2 mg/kg). Значителното преминаване на препарата през плацентата води до нива във феталните тъкани 42-49% от тези в майчината плазма.

Не са установени неблагоприятни ефекти върху развитието на плода при плъхове и зайци, третиран по време на бременността или лактацията с rizatriptan в дози, многократно надвишаващи терапевтичните дози при човека. Значителното преминаване на rizatriptan през плацентата е документирано въз основа на плазмените и тъканите нива у плода.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат  
 Микрокристална целулоза  
 Прежелатинизирано нишесте  
 Червен железен оксид (E 172)  
 Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости