



# **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**

**MAXALT RPD<sup>®</sup>**

*(rizatriptan benzoate, MSD)*

## **MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.\***

Търговско представителство - София  
бул. „Евлоги Георгиев „ 51, София 1000  
тел.: (02) 963 1076, 65 84 30  
факс: (02) 9631174

---

\* Филиал на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

## **Кратка характеристика на продукта**

### **1. Търговско наименование на лекарствения продукт**

MAXALT RPD<sup>†</sup> 5 mg

(МАКСАЛТ РПД 5 мг) - лиофилизирани таблетки за смучене 5 мг

MAXALT RPD<sup>†</sup> 10 mg

(МАКСАЛТ РПД 10 мг) - лиофилизирани таблетки за смучене 10 мг

### **2. Качествен и количествен състав**

Всяка лиофилизирана таблетка за смучене от 5 мг съдържа 5 мг rizatriptan (което отговаря на 7,265 мг бензоат).

Всяка лиофилизирана таблетка за смучене от 10 мг съдържа 10 мг rizatriptan (което отговаря на 14,53 мг бензоат).

### **3. Фармацевтична форма**

MAXALT RPD се предлага като бързо разтварящи се лиофилизирани таблетки за смучене за орално приложение.

### **4. Клинични особености**

#### **4.1. Показния за лечение**

Лечение на острия мигренозен пристъп с или без аура.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

---

<sup>†</sup> Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

## Общи

MAXALT RPD не трябва да се използва за профилактика. Не е нужно лиофилизираните таблетки за смучене да се приемат с течност.

Таблетките за смучене са опаковани в блистери с външна алуминиева опаковка. Пациентите трябва да се инструктират да изваждат блистера от опаковката единствено непосредствено преди вземане на таблетката. Тогава блистерът се обелва като ръцете трябва да се сухи, таблетката се поставя върху езика, където се разтваря и се поглъща със слюнката.

## Възрастни над 18-годишна възраст

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

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

*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 проучвания сочат, че болните, които не се повлияват при един пристъп, могат да се повлияят при следващ.

Макар и по-малко ефективни, съществуват и таблетки за смучене от 5 мг. Те могат да бъдат подходящи за някои категории 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 за смучене от 5 мг, като максималната доза за 24 часа е 3 таблетки. (Вж Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).

## Употреба при деца

Безопасността и ефективността на rizatriptan при деца не са проучвани; по тази причина MAXALT RPD не се препоръчва за прилагане при пациенти под 18-годишна възраст.

### **4.3. Противопоказания**

Свърхчувствителност към rizatriptan или някоя от съставките на препарата.

Едновременна употреба на моноаминооксидазни (MAO) инхибитори или използване в срок 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 специални предпазни мерки при употреба**

MAXALT RPD не трябва да се употребява при болни, при които диагнозата мигрена не е сигурно поставена. MAXALT RPD не трябва да се използва при болни с базилярна или хемиплегична мигрена.

MAXALT RPD не трябва да се използва за лечение на атипично главоболие, т.е. глбавоболие, 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 други препарати от същата група. Такива не са наблюдавани при клиничните проучвания с MAXALT RPD. При болните с риск от ИБС (например хипертоници, диабетици, пушачи и фамилно обременени с ИБС) преди започване на лечението с препарата трябва да се има предвид изследване на сърдечната функция. При пациенти с доказана ИБС MAXALT RPD не трябва да се използва. (Вж Противопоказания)

Едновременно с MAXALT RPD не трябва да се употребяват други антагонисти на серотониновите 1D рецептори (например суматриптан).

Не се препоръчва прилагането на MAXALT RPD и препарати от типа 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.

*Фенилкетонурия:* болните с фенилкетонурия трябва да бъдат предупредени, че таблетките за смучене MAXALT RPD съдържат фенилаланин (съставка на аспартама). В една таблетка за смучене от 5 мг се съдържат 1,05 мг фенилаланин, а в таблетка от 10 мг - 2,10 мг.

#### **4.5. Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие**

Моноаминооксидазни инхибитори: rizatriptan се разгражда основно от моноаминооксидаза А (МАО-А). Плазмените концентрации на rizatriptan и неговия активен N-монодезметилов метаболит се увеличават при едновременното приложение със селективен обратим МАО-А инхибитор. Сходен или по-силен ефект се очаква при съчетаване с неселективни, необратими МАО инхибитори. При пациентите, които се лекуват с МАО инхибитори, употребата на MAXALT RPD е противопоказана. (Вж Противопоказания.)

*Бета-блокери:* Плазмените концентрации на rizatriptan могат да нараснат при едновременното приемане на пропранолол. Това 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 МАО-А. При болните, които получават пропранолол, дозата на MAXALT е 5 мг. (Вж Дозировка и начин на приложение.) 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.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### Употреба по време на бременността

Няма клинични данни за използването на rizatriptan при бременни.

При проучвания на токсични ефекти върху развитието и възпроизвеждането при плъхове и зайци не са установени свързани с препарата увреждания или малформации у плода. Не са установени и каквито и да е нежелани ефекти върху репродуктивните показатели в ранните 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 RPD 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 RPD трябва да се прилага с особено внимание при жени, които кърмят.

#### **4.7. Повлияване способността за шофиране и използване на машини**

Лечението на мигрената с MAXALT RPD може да предизвика сънливост при някои пациенти. При някои пациенти, лекувани с MAXALT RPD 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 RPD.

#### **Нежелани лекарствени реакции**

MAXALT (под формата на таблетки или RPD препарат) 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 астенодинамия.

Други странични ефекти, наблюдавани при болни, приемали една или повече таблетки от 5 или 10 мг MAXALT по време на кратко (честота под или равна на 1% и по-висока от тази при плацебо) или продължително (честота равна или над 1%) клинично проучване, включват, с намаляваща честота по органични системи: *В целия организъм* - болки в гърдите или корема; *Сърдечносъдова система* - сърцебиене, тахикардия; *Гастроинтестинален тракт* - гадене, повръщане, сухота в устата, диария, диспепсия, жажда; *Опорнодвигателен апарат* - болки във врата, скованост, чувство на тежест в определена облат, чувство на стягане в определена облат, мускулна слабост; *Нервна система* - главоболие, парестезии, намалена умствена острота, безсъние, хипестезия, тремор, атаксия, нервна напрегнатост, световъртеж, дезориентация; *Дихателна система* - фарингеален дискомфорт, задух; *Кожа* - зачервяване, сърбеж, изпотяване; *Сетивни органи* - замъглено зрение; *Пикочнополова система* - топли вълни.

В редки случаи (до 0,1% от болните) са наблюдавани синкоп и артериална хипертония.

Страничните ефекти при таблетките MAXALT са същите, като тези при таблетките за смучене MAXALT RPD.

#### **4.9. Предозиране**

Доза от 40 мг 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 клиникофармакологично проучване, при което на 12 души е даден rizatriptan в обща кумулативна доза 80 мг (в рамките на 4 часа), при двама души се наблюдава синкоп и/или брадикардия. При единия индивид - жена на 29 години възникнаха повръщане, брадикардия и замаяност три часа след прием на 80 мг 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 венеапункция настъпила преходна замаяност, синкоп, инконтиненция и систолна пауза, продължила 5 секунди (установена с ЕКГ). Венеапункцията е направена два часа след приема на обща доза 80 мг rizatriptan (дадени за 4 часа).

Като се има предвид фармакологията на rizatriptan при предозиране могат да се очакват артериална хипертония или други сериозни симптоми от страна на сърдечно-съдовата система. При болните, при които се подозира предозиране на MAXALT RPD трябва да се пристъпи към почистване 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 мг/кг при мишки и 2227 мг/кг при плъхове. Приблизителната венозна LD<sub>50</sub> на rizatriptan е съответно 89 мг/кг и 141 мг/кг при мишки и плъхове, съответно.

### **5. Фармакологични свойства**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

##### *Механизъм на действие*

Rizatriptan е мощен, активен при орално приложение серотонинов антагонист, за който е доказано посредством тестове за свързване на изотопно-маркиран лиганд и функционални фармакологични биоизследвания, че действа селективно на серотониновите 1D (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>1D</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 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 паходка 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

В контролирано с плацебо проучване се установи, че ефективността на таблетките за смучене MAXALT RPD е сходна с тази на таблетките MAXALT. На втория час след третирането, процентът на облекчаване на оплакванията е бил приблизително 66% при болните, третирани с MAXALT RPD, сравнени с 47% при групата с плацебо. MAXALT RPD е облекчил също така неразположението, гаденето, фотофобията и фонофобията, свързани с мигренозния пристъп.

## **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<sub>max</sub>) се постигат приблизително след 1,6-2,5 часа (T<sub>max</sub>). 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 кислително деаминиране от моноаминооксидаза 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>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-хидрокси съединение и сулфатиран конюгат на 6-хидрокси метаболита. Никой от тези метаболити не е фармакологично активен. След приложение на rizatriptan, маркиран с <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>C, около 80% от радиоактивността 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 мг 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 мг МАХАЛТ 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 мг на ден) е била с около 25% по-малка, отколкото при жените, C<sub>max</sub> - с 11% по-ниска, а T<sub>max</sub> е настъпвало приблизително по същото време. Тези явни фармакоконетични различия са без клинично значение.

*Възрастни хора:* Установените плазмени концентрации при възрастни хора (на възраст между 65 и 77 г.) не се различават от тези при 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 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 установено нежелани явления, които да не позволяват прилагането на МАХАЛТ RPD 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 мг/кг/ден (625 пъти по-високи от тези при хора - 10 мг или 0,2 мг/кг). Тези дози са осигурили експозиционни граници (съотношения на AUC), превишаващи системната експозиция при хора при терапевтична доза 10 мг (0,2 мг/кг) 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) третирани с орален rizatriptan до 100 и съответно 250 мг/кг дневно (500 и 1250 пъти повече от дозата при хора 10 мг или 0,2 мг/кг). 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, третирани с доза 10 мг (0,2 мг/кг). 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 преживяемост, 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), третирани с орален rizatriptan до 50 мг/кг (250 пъти по-висока доза от терапевтичната доза при хора - 10 мг или 0.2 мг/кг). На фона на тези дози се постига висок 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 мг (0,2 мг/кг). 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, третирани 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 тъканните нива у плода.

## **6. Фармацевтични особености**

### **6.1. Списък на ексципентите**

Във всяка лиофилизирана таблетка за смучене се съдържат следните неактивни съставки: желатин Ph.Eur, манитол Ph.Eur, глицин Ph.Eur, аспартам Ph.Eur и ментова есенция (GRAS).

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца

### **6.4. Специални указания за съхранение**

Съхранява се на стайна температура.

### **6.5. Същност и съдържание на флакона**

MAXALT RPD<sup>®</sup> 5 mg лиофилизирани таблетки за смучене се предлага в блистери с външна алуминиева опаковка, по 2 таблетки (2 блистера x 1 таб.) и 6 таблетки (6 блистера x 1 таб.), като външната опаковка се намира в картонена кутия.

MAXALT RPD<sup>®</sup> 10 mg лиофилизирани таблетки за смучене се предлага в блистери с външна алуминиева опаковка, по 2 таблетки (2 блистера x 1 таб.) и 6 таблетки (6 блистера x 1 таб.), като външната опаковка се намира в картонена кутия.

### **6.6. Инструкции за употреба/използуване**

Таблетките за смучене са опаковани в блистери с външна алуминиева опаковка. Пациентите трябва да се инструктират да изваждат блистера от опаковката единствено непосредствено преди вземане на таблетката. Тогава блистерът се обелва със сухи ръце, таблетката се поставя върху езика, където се разтваря и се поглъща със слонката.

## **7. Притежател на Решението за регистрация:**

MSD IDEA INC.,  
Глатбруг - Швейцария

## **8. Номер на Сертификата за регистрация**

**9. Дата на първа регистрация**

**10. Дата на последна ревизия на текста**  
Месец Юли 1998 година.