ANSM - Mis à jour le : 22/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MAXALTLYO 10 mg, lyophilisat oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Benzoate de rizatriptan..... 14,53 mg

Quantité correspondant à rizatriptan..... 10,00 mg

Pour un lyophilisat oral

Excipient(s) à effet notoire : 3,75 mg d’aspartam (E951) dans le lyophilisat oral de 10 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat oral.

Les lyophilisats oraux de 10 mg sont de couleur blanche à blanc crème, ronds, avec un carré modifié sur une face, aromatisés à la menthe poivrée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d’administration

MAXALTLYO ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

Il n’est pas nécessaire de prendre MAXALTLYO avec du liquide.

Le lyophilisat oral est conditionné dans une plaquette à l’intérieur d’un sachet en aluminium. Les patients doivent être informés de ne sortir le blister du sachet en aluminium que juste avant la prise. Le blister doit être alors ouvert avec des mains sèches et le lyophilisat oral doit être placé sur la langue afin qu’il se dissolve et qu’il soit avalé avec la salive.

MAXALTLYO est également disponible en comprimé.

Le lyophilisat oral peut être utilisé dans les situations où il n’y a pas de boisson disponible, ou pour éviter les nausées et les vomissements qui peuvent accompagner la prise de comprimés avec du liquide.

Posologie

Adultes âgés de 18 ans et plus

La dose recommandée est de 10 mg.

Répétition de la prise : les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

- *en cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures :* si la céphalée réapparaît après soulagement de la crise initiale, une dose supplémentaire peut être prise. Les doses limites précisées ci-dessus doivent être respectées.

- *en cas d'absence de réponse :* lorsque la dose initiale est inefficace, l'efficacité d'une seconde dose pour le traitement de la même crise n'a pas été évaluée au cours d'essais contrôlés. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise pour la même crise.

Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au traitement au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures.

Certains patients doivent recevoir une dose plus faible (5 mg) de MAXALTLYO, en particulier les groupes de patients suivants :

- patients sous propranolol. L'administration de rizatriptan doit être espacée d'au moins 2 heures de celle du propranolol (voir rubrique 4.5),

- patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée,

- patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures ; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de MAXALTLYO chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du rizatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été systématiquement évaluées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation au cours des deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement avec un IMAO (voir rubrique 4.5).

MAXALTLYO est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère.

MAXALTLYO est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Hypertension artérielle modérée ou sévère, ou hypertension légère non contrôlée.

Maladie coronarienne avérée, incluant cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse documentée), signes et symptômes de cardiopathie ischémique ou angor de Prinzmetal.

Maladie vasculaire périphérique.

Utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MAXALTLYO ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels un diagnostic certain de migraine a été établi. MAXALTLYO ne doit pas être administré aux patients ayant une migraine basilaire ou hémiplégique.

MAXALTLYO ne doit pas être utilisé pour traiter des céphalées "atypiques", c'est-à-dire celles qui pourraient être associées à des pathologies potentiellement graves (par exemple AVC, rupture d'anévrisme) pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire pourrait être dangereuse.

Le rizatriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d’oppression pouvant être intense et pouvant s’étendre au niveau de la gorge (voir rubrique 4.8). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires et des explorations appropriées devront être réalisées.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, le rizatriptan ne doit pas être administré, sans une évaluation préalable, aux patients chez lesquels une maladie cardiovasculaire asymptomatique est possible ou aux patients ayant un risque de maladie coronarienne (par exemple, les patients ayant une hypertension artérielle, les diabétiques, les fumeurs ou les utilisateurs de thérapies de substitution à base de nicotine, les hommes âgés de plus de 40 ans, les femmes ménopausées, les patients ayant un bloc de branche, et ceux ayant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne).

Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d’agonistes des récepteurs 5-HT_1. MAXALTLYO ne doit pas être administré chez les patients ayant une maladie coronarienne avérée (voir rubrique 4.3).

Les agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ ont été associés à des vasospasmes des artères coronaires. Dans de rares cas, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ dont MAXALTLYO (voir rubrique 4.8).

Ne pas associer d'autres agonistes 5-$HT_{1B/1D}$ (par exemple le sumatriptan) au MAXALTLYO (voir rubrique 4.5).

Il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de rizatriptan, avant de prendre des médicaments du type de l'ergotamine (par exemple ergotamine, dihydro-ergotamine ou méthysergide). Vingt-quatre heures au moins doivent s'écouler après la prise d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de prendre du rizatriptan. Bien que des effets vasospastiques additifs n'aient pas été observés lors d'une étude de pharmacologie clinique chez 16 sujets masculins volontaires sains recevant du rizatriptan par voie orale et de l'ergotamine par voie parentérale, de tels effets additifs sont théoriquement possibles (voir rubrique 4.3).

Des syndromes sérotoninergiques (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors d’un traitement associant triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la

noradrénaline (IRSNs). Ces réactions peuvent être sévères. Si un traitement associant le rizatriptan et un ISRS/IRSN s'avère cliniquement nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans (agonistes 5-$HT_{1B/1D}$) à des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Des cas d'angio-œdème (par exemple : œdème de la face, de la langue ou du pharynx) peuvent être observés, comme avec les autres triptans, chez les patients traités par rizatriptan. En cas d'œdème de la langue ou du pharynx, le patient doit être mis sous surveillance médicale jusqu'à la disparition des symptômes. Le traitement doit être immédiatement arrêté et remplacé par un produit d'une autre classe thérapeutique.

Aspartam

MAXALTLYO contient de l'aspartam, une source de phénylalanine. Chaque lyophilisat oral de 10 mg contient 3,75 mg d'aspartam, équivalent à 2,1 mg de phénylalanine. Cela peut être nocif pour les patients atteints de phénylcétonurie.

La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré chez des patients prenant des substrats du CYP 2D6 (voir rubrique 4.5).

Céphalée par abus médicamenteux (CAM)

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ergotamine, dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$: En raison d'un effet additif, l'utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide), ou d'autres agonistes des récepteurs $5HT_{1B/1D}$ (par exemple : sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) augmente le risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle. Cette association est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase : Le rizatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase de sous-type "A" (MAO-A). Les concentrations plasmatiques de rizatriptan et de son métabolite actif, le N-monodesméthyl ont été augmentées par l'administration concomitante d'un inhibiteur sélectif réversible de la monoamine oxydase-A. Des effets similaires ou plus importants sont attendus avec des inhibiteurs non sélectifs réversibles (par exemple : linézolide) et irréversibles de la MAO.

En raison du risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle, l'administration de MAXALTLYO à des patients prenant des IMAO est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Bêta-bloquants : Les concentrations plasmatiques de rizatriptan peuvent être augmentées par l'administration concomitante de propranolol. Cette augmentation est due le plus probablement à une interaction métabolique de premier passage entre les deux médicaments, car la MAO-A joue un rôle à la fois dans le métabolisme du rizatriptan et du propranolol. Cette interaction entraîne une augmentation moyenne des aires sous la courbe (ASC) et de la C_{max} de 70-80 %. Chez les patients recevant du propranolol, il faut utiliser une dose de 5 mg de MAXALTLYO (voir rubrique 4.2).

Dans une étude d'interaction médicamenteuse, le nadolol et le métoprolol n'ont pas modifié les concentrations plasmatiques du rizatriptan.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) / Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et syndrome sérotoninergique : Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et de triptans ont été décrits (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* montrent que le rizatriptan inhibe le cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6). Les données cliniques d'interaction ne sont pas disponibles. La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré à des patients prenant des substrats du CYP 2D6.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Les effets sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal n'ont fait apparaître que des effets minimes sur la fertilité à des concentrations plasmatiques excédant de loin les concentrations thérapeutiques (plus de 500 fois).

Grossesse

Un nombre modéré de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n'indiquent pas de toxicité malformative après l'exposition au premier trimestre. Les études chez l'animal n'indiquent pas de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il existe peu de données sur l'utilisation du rizatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. L'utilisation du rizatriptan peut être envisagée pendant la grossesse, si cela est cliniquement nécessaire.

Allaitement

Le rizatriptan est excrété en faible concentration dans le lait maternel avec en moyenne une dose relative reçue par l'enfant inférieure à 1 % (moins de 6 % dans le pire des cas, selon la Cmax (concentration maximale) dans le lait maternel). Une prudence est requise en cas d'administration du rizatriptan chez la femme qui allaite. L'exposition du nourrisson peut être réduite en évitant d'allaiter pendant 12 heures après l'administration du rizatriptan.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La migraine ou le traitement par MAXALTLYO peut entraîner une somnolence chez certains patients. Des étourdissements ont également été rapportés chez certains patients recevant du MAXALTLYO. Les patients doivent, par conséquent, apprécier leur aptitude à réaliser des tâches complexes lors des crises de migraine et après l'administration de MAXALTLYO.

4.8. Effets indésirables

MAXALTLYO (en comprimé et lyophilisat) a été évalué chez plus de 8 630 patients adultes au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets secondaires les plus fréquents dans les études cliniques ont été : étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et/ou après mise sur le marché :

Très fréquent (? 1/10) ; Fréquent (? 1/100, 1/10) ; Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; Rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; Très rare (? 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire :

Rare : réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réaction anaphylactoïde.

Affections psychiatriques :

Fréquent : insomnie.

Peu fréquent : désorientation, nervosité.

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, somnolence, paresthésies, céphalées, hypoesthésie, diminution de l'acuité mentale.

Peu fréquent : ataxie, vertige, dysgueusie/sensation de mauvais goût, tremblements, syncope.

Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome sérotoninergique.

Affections oculaires :

Peu fréquent : vision trouble.

Affections cardiaques :

Fréquent : palpitations.

Peu fréquent : arythmie, anomalies de l'électrocardiogramme, tachycardie.

Rare : accident vasculaire cérébral (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne), bradycardie.

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique ou infarctus du myocarde (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne).

Affections vasculaires :

Peu fréquent : hypertension artérielle, bouffées de chaleur.

Fréquence indéterminée : ischémie vasculaire périphérique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : gêne pharyngée.

Peu fréquent : dyspnée.

Rare : respiration sibilante.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausée, sécheresse de la bouche, vomissements, diarrhée, dyspepsie.

Peu fréquent : soif.

Fréquence indéterminée : colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : prurit, urticaire, angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx) (pour angio-œdème, voir aussi rubrique 4.4), rash, sueurs.

Fréquence indéterminée : épidermolyse nécrosante toxique.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquent : sensation de pesanteur localisée, douleur dans le cou, raideur.

Peu fréquent : oppression localisée, faiblesse musculaire, douleur de la face, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie, fatigue, douleur abdominale ou thoracique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le rizatriptan à la dose de 40 mg (administré soit en une prise unique soit en deux prises avec un intervalle de 2 heures entre les prises) a été généralement bien toléré chez plus de 300 patients adultes ; les étourdissements et la somnolence ont été les événements indésirables les plus fréquents ayant une relation de cause à effet avec le médicament.

Dans une étude de pharmacologie clinique au cours de laquelle 12 sujets adultes ont reçu du rizatriptan à des doses cumulées de 80 mg (administrées sur une période de 4 heures), 2 sujets ont présenté une syncope et/ou une bradycardie.

Un sujet, une femme âgée de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie, et des étourdissements ayant commencé 3 heures après avoir reçu 80 mg de rizatriptan au total (administré sur une période de 2 heures). Un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré, ayant répondu à l'atropine, a été observé une heure après l'apparition des autres symptômes. Le second sujet, un homme âgé de 25 ans, a présenté un étourdissement transitoire, une syncope, une incontinence, et une pause systolique de 5 secondes (au monitoring ECG) immédiatement après une ponction veineuse douloureuse. La ponction veineuse avait été effectuée 2 heures après que le sujet eut reçu un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur une période de 4 heures).

De plus, d'après la pharmacologie du rizatriptan, une hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après surdosage. Une épuration gastro-intestinale (par exemple par lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé) doit être envisagée lorsque l'on suspecte un surdosage au MAXALTLYO. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, même si l'on n'observe pas de signes cliniques.

Les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques du rizatriptan sont inconnus.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENTS ANTIMIGRAINEUX/AGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS DE LA SEROTONINE ($5HT_1$), code ATC : N02CC04

Mécanisme d'action : Agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine ($5HT_{1B/1D}$)

Le rizatriptan se lie sélectivement avec une grande affinité aux récepteurs humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et a peu ou pas d'effet ni d'activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT_2, 5-HT_3 ; sur les récepteurs $alpha_1$, $alpha_2$ ou bêta-adrénergiques ; sur les récepteurs D_1, D_2 dopaminergiques, histaminergiques H1, muscariniques ou benzodiazépiniques.

L'activité thérapeutique du rizatriptan sur la migraine peut être attribuée à ses effets agonistes au niveau des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux dont on suppose qu'ils se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les voies nerveuses sensitives trigéminées les innervant. L'activation de ces récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} peut entraîner la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens responsables de la douleur et l'inhibition de la libération de neuropeptides ; cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation dans les tissus sensibles et de la transmission du signal de la douleur au niveau central par la voie trigéminée.

Effets pharmacodynamiques

Adultes

L'efficacité de MAXALTLYO dans le traitement des crises de migraine a été établie dans deux études multicentriques, randomisées, contrôlées contre placebo dont le plan était similaire à celui des études réalisées avec les comprimés de MAXALT.

Dans une étude (n = 311), deux heures après la prise, le pourcentage de patients soulagés dans le groupe de patients traités par MAXALTLYO a été approximativement de 66 % pour le rizatriptan 5 mg et 10 mg, comparé à 47 % dans le groupe de patients sous placebo.

Dans une étude plus large (n = 547), deux heures après la prise, le pourcentage de patients soulagés a été de 59 %, dans le groupe de patients traités par MAXALTLYO dosé à 5 mg, et de 74 % dans le groupe de patients traités par MAXALTLYO dosé à 10 mg, comparés à 28 % dans le groupe placebo. MAXALTLYO a soulagé également l'incapacité fonctionnelle, les nausées, la photophobie et la phonophobie associées aux crises de migraine. Un effet significatif sur le soulagement de la douleur a été observé dès 30 minutes après la prise dans une des deux études cliniques à la dose de 10 mg (voir rubrique 5.2).

Sur la base d'études réalisées avec le comprimé, le rizatriptan reste efficace dans les crises de migraine survenant pendant la période des règles, c'est-à-dire 3 jours avant ou après le début des règles.

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

L'efficacité de MAXALTLYO, lyophilisat oral chez des patients pédiatriques (âgés de 12 à 17 ans) a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus placebo en groupes parallèles, (n = 570). La population de patients devait avoir des antécédents de non réponse au traitement par AINS ou paracétamol. Les patients ayant des céphalées qualifiées de migraines recevaient initialement le placebo ou le rizatriptan dans les 30 minutes

suivant l'apparition des symptômes. Les patients inclus dans le bras placebo qui après 15 minutes n'avaient pas répondu étaient alors traités par du placebo ou du rizatriptan pour une crise de migraine. En utilisant une posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à 40 kg recevaient une dose de 5 mg de rizatriptan, et ceux de plus de 40 kg recevaient une dose de 10 mg de rizatriptan.

Dans cette étude portant sur une population enrichie, une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo a été observée sur le critère principal d'efficacité, de disparition de la douleur (diminution de la douleur de modérée ou sévère à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % sous placebo (p = 0,025)). Aucune différence significative n'a été trouvée sur le critère secondaire d'efficacité, soulagement de la douleur (diminution de la douleur modérée ou sévère en douleur légère ou aucune douleur).

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

L'efficacité de MAXALTLYO, lyophilisat oral a également été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans, dans le même essai clinique en phase aiguë, contrôlé contre placebo (n = 200). Le pourcentage de patients n'ayant plus de douleurs 2 heures après le traitement n'a pas été significativement différent chez les patients qui ont reçu du MAXALTLYO, lyophilisat oral 5 et 10 mg, comparé à ceux qui ont reçu du placebo (39,8 % contre 30,4 %, p = 0,269).

MAXALTLYO permet aux patients migraineux de traiter les crises de migraine sans l’absorption de liquides. Ceci permet aux patients de prendre le traitement plus tôt, par exemple, quand les liquides ne sont pas disponibles, et pour éviter une éventuelle aggravation des symptômes gastro-intestinaux en avalant les liquides.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rizatriptan est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité moyenne du lyophilisat oral est d'environ 40 – 45 %, et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1,58 heures environ (T_{max}). La concentration plasmatique maximale après administration de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral est retardée de 30-60 minutes par rapport au comprimé.

Alimentation : l’effet de l'alimentation sur l’absorption du rizatriptan lyophilisat oral n’a pas été étudié. Pour les comprimés de rizatriptan, le T_{max} est retardé d’environ 1 heure quand les comprimés sont administrés après administration de nourriture. Un retard supérieur dans le délai d’absorption est possible quand le lyophilisat oral est administré après les repas.

Distribution

Le rizatriptan est peu lié (14 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 140 litres chez l'homme, et 110 litres chez la femme.

Biotransformation

Le métabolisme du rizatriptan se fait principalement par désamination oxydative par la monoamine oxydase-A (MAO-A) en un métabolite indole acide acétique, qui n'est pas pharmacologiquement actif. Le N-monodéméthyl-rizatriptan, un métabolite ayant une activité similaire à celle de la molécule mère au niveau des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, est formé à un degré mineur mais ne contribue pas significativement à l'activité pharmacodynamique du rizatriptan. Les concentrations plasmatiques de N-monodéméthyl-rizatriptan atteignent 14% environ de celles de la molécule mère, et le N-monodéméthyl-rizatriptan est éliminé à un taux similaire.

D'autres métabolites mineurs incluent le N-oxyde, le composé 6-hydroxy, et le conjugué sulfate du métabolite 6-hydroxy. Aucun de ces métabolites mineurs n'est pharmacologiquement actif. Après administration orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, le rizatriptan représente environ 17 % de la radioactivité plasmatique circulante.

Élimination

Après administration intraveineuse, l'aire sous la courbe (ASC) augmente proportionnellement chez les hommes et presque proportionnellement chez les femmes avec des doses allant de 10 à 60 µg/kg. Après administration orale, l'ASC augmente presque proportionnellement avec des doses allant de 2,5 mg à 10 mg. La demi-vie plasmatique du rizatriptan chez les hommes et les femmes est en moyenne de 2-3 heures. La clairance plasmatique du rizatriptan est en moyenne d'environ 1 000?1 500 ml/min chez l'homme et d'environ 900-1 100 ml/min chez la femme ; environ 20-30 % de celle-ci est une clairance rénale. Après administration d'une dose orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, environ 80 % de la radioactivité est excrétée dans les urines, et environ 10 % de la dose est excrétée dans les fèces.

Ceci indique que les métabolites sont excrétés principalement par les reins.

Environ 14 % d'une dose orale est excrété dans les urines sous forme de rizatriptan inchangé ce qui est cohérent avec un effet de premier passage, alors que 51 % est excrétée sous forme de métabolite indole acide acétique. Pas plus de 1 % est excrété dans les urines sous forme de métabolite actif N-monodéméthyl.

Aucune accumulation médicamenteuse ne survient dans le plasma d'un jour sur l'autre si le rizatriptan est administré selon le schéma posologique maximal.

Caractéristiques des patients

Les données suivantes sont basées sur des études avec la formulation orale en comprimé.

Patients ayant une crise de migraine : Une crise de migraine n'affecte pas la pharmacocinétique du rizatriptan.

Sexe : L'ASC du rizatriptan (10 mg par voie orale) a été de 25 % environ plus basse chez les hommes que chez les femmes, la C_{max} a été de 11 % plus basse, et le T_{max} est survenu environ au même moment. Cette différence pharmacocinétique apparente n'avait pas de signification clinique.

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques du rizatriptan observées chez les sujets âgés (de 65 à 77 ans) ont été similaires à celles observées chez des adultes jeunes.

Population pédiatrique : Une étude pharmacocinétique du rizatriptan (avec la présentation lyophilisat oral) a été conduite chez des patients migraineux âgés de 6 à 17 ans. Les expositions moyennes après l'administration d'une dose unique de 5 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant entre 20 et 39 kg ou 10 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant plus de 40 kg, ont été respectivement 15 % inférieures et 17 % supérieures comparées à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral chez l'adulte. La pertinence clinique de ces différences n'est pas établie.

Insuffisance hépatique (score de Child-Pugh 5-6) : Après administration orale chez des patients ayant une insuffisance hépatique due à une cirrhose alcoolique d'intensité légère, les concentrations plasmatiques du rizatriptan ont été similaires à celles observées chez des hommes et des femmes jeunes. Une augmentation significative de l'ASC (50 %) et de la C_{max} (25 %) a été observée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). La

pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez des patients ayant un score de Child-Pugh > 7 (insuffisance hépatique sévère).

Insuffisance rénale : Chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine 10 ?60 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan n'a pas été significativement différente de celle des sujets sains. Chez des patients hémodialysés (clairance de la créatinine 10 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan a été supérieure d'environ 44 % à celle des patients ayant une fonction rénale normale. La concentration plasmatique maximale du rizatriptan chez des patients ayant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré, a été similaire à celle des sujets sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et le développement, de pharmacologie de sécurité, de pharmacocinétique et du métabolisme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gélatine, mannitol (E421), glycine, aspartam (E951), arôme menthe poivrée (composé d'huile de menthe poivrée, de maltodextrine et de dextrine).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lyophilisats oraux sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium). Boîte de 2, 3, 6, 12 ou 18 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ORGANON FRANCE

176 RUE MONTMARTRE

75002 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 347 941 1 7 : 2 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium)
- 34009 347 942 8 5 : 3 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium)
- 34009 347 943 4 6 : 6 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium)
- 34009 347 944 0 7 : 12 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium)
- 34009 348 249 4 4 : 18 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC) en sachet unitaire (Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.