

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rizatriptan Lek 5 mg orodisperzibilne tablete
Rizatriptan Lek 10 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rizatriptan Lek 5 mg

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5 mg rizatriptana (v obliki rizatriptanijevega benzoata)
Pomožne snovi z znanim učinkom: ena orodisperzibilna tableta vsebuje 2,8 mg aspartama.

Rizatriptan Lek 10 mg

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg rizatriptana (v obliki rizatriptanijevega benzoata)

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena orodisperzibilna tableta vsebuje 5,6 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Rizatriptan Lek 5 mg: bele do sivo-bele, okrogle, ravne tablete, z vtisnjenim napisom "RZT" na eni strani in "5" na drugi strani.

Rizatriptan Lek 10 mg: bele do sivo-bele, okrogle, ravne tablete, z vtisnjenim napisom "RZT" na eni strani in "10" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Akutno zdravljenje glavobola pri napadih migrene, z avro ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošno

Zdravila Rizatriptan orodisperzibilne tablete se ne sme uporabljati profilaktično.

Zdravila Rizatriptan orodisperzibilne tablete ni treba jemati s tekočino.

Tableto je treba položiti na jezik, kjer se raztopi, nato pa se jo pogoltne s slino.

Orodisperzibilne tablete se lahko uporabljajo v situacijah, ko ni na razpolago tekočin, ali pa zato, da bi preprečili navzeo in bruhanje, ki lahko spremlja jemanje tablet s tekočinami.

Odrasli, stari 18 let in starejši

Priporočeni odmerek je 10 mg.

Ponovno odmerjanje: časovni presledek med posameznimi odmerki mora znašati najmanj dve uri; v 24-urnem obdobju se ne sme vzeti več kot dveh odmerkov.

- *pri ponovitvi glavobola v 24 urah:* v primeru ponovitve glavobola po umiritvi začetnega napada je mogoče vzeti še en odmerek. Treba je upoštevati zgoraj navedene omejitve glede odmerjanja.
- *po tem, ko ni bilo odziva na zdravljenje:* učinkovitosti drugega odmerka pri zdravljenju istega napada, po tem, ko je bil začetni odmerek neučinkovit, niso preučevali v nadzorovanih študijah. Zato v primeru, da pri bolniku ni bilo odziva na prvi odmerek, pri istem napadu ne sme vzeti drugega odmerka.

Klinične raziskave so pokazale, da se bodo bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje napada migrene, verjetno vseeno odzvali na zdravljenje pri naslednjih napadih.

Nekateri bolniki, še zlasti spodaj navedene skupine bolnikov, morajo jemati manjši (5 mg) odmerek rizatriptana:

- bolniki, ki se zdravijo s propranololom. Rizatriptan lahko vzamejo šele po najmanj dveh urah od jemanja propranolola (glejte tudi poglavje 4.5),
- bolniki z blago ali zmerno ledvično insuficienco,
- bolniki z blago ali zmerno jetrno insuficienco.

Časovni presledek med jemanjem posameznih odmerkov mora znašati najmanj dve uri; v nobenem 24-urnem obdobju se ne sme vzeti več kot dveh odmerkov.

Pediatrični bolniki

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Varnost in učinkovitost rizatriptana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let še ni bila potrjena.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki, starejši od 65 let

Varnost in učinkovitost rizatriptana pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili sistematično ovrednoteni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za rizatriptan ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno jemanje zaviralcev monoaminoksidaze (MAO), oziroma uporaba v obdobju 2 tednov po prenehanju zdravljenja z zaviralcem monoaminoksidaze (glejte poglavje 4.5).

Rizatriptan je kontraindiciran pri bolnikih s hudo jetrno ali hudo ledvično insuficienco.

Rizatriptan je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo cerebrovaskularnega dogodka (CVA) ali prehodnega ishemičnega napada (TIA).

Zmerno huda ali huda hipertenzija, ali nezdravljena blaga hipertenzija.

Potrjeno obolenje koronarnih arterij, vključno z ishemično srčno boleznijo (angina pectoris, miokardni infarkt v anamnezi, ali dokumentirana tiha ishemija), znaki in simptomi ishemične srčne bolezni, ali Prinzmetalova angina.

Obolenje perifernih žil.

Sočasna uporaba rizatriptana in ergotamina, derivatov ergot alkaloidov (vključno z metisergidom), ali drugih agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorjev (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Rizatriptan se lahko daje le bolnikom, pri katerih je bila jasno postavljena diagnoza migrene. Rizatriptana se ne sme dajati bolnikom z bazilarno ali hemiplegično migreno.

Rizatriptana se ne sme uporabljati za zdravljenje "neznačilnih" glavobolov, to je glavobolov, ki bi lahko bili povezani s potencialno resnimi zdravstvenimi težavami (npr. cerebrovaskularni dogodek, pretrgana anevrizma), pri katerih bi zožitev žil v možganih lahko bila škodljiva.

Rizatriptan je lahko povezan s prehodnimi simptomi, vključno z bolečinami in tiščanjem v prsnem košu, ki so lahko močne in lahko prizadenejo tudi grlo (glejte poglavje 4.8). Kadar obstaja domneva, da ti simptomi nakazujejo ishemično srčno bolezen, se ne sme vzeti nobenega nadaljnega odmerka, opraviti pa je treba ustrezno ovrednotenje.

Tako kot pri drugih agonistih 5-HT_{1B/1D} receptorjev se rizatriptana brez predhodnega ovrednotenja ne sme dajati bolnikom, pri katerih je verjetna prisotnost neprepoznanega obolenja srca, ali bolnikom, pri katerih obstaja nevarnost za pojav obolenja koronarnih arterij (CAD) [npr. bolniki s hipertenzijo, bolniki s sladkorno boleznijo, kadilci ali uporabniki zdravljenja z nadomestki nikotina, moški, starejši od 40 let, ženske v pomenopavzi, bolniki z blokom električnega prevodnega sistema v srcu, in bolniki z izrazito družinsko anamnezo CAD]. Možno je, da se s preiskavami srca ne odkrije vsakega bolnika, ki ima obolenje srca, in v zelo redkih primerih je prišlo med jemanjem agonistov 5-HT₁ do pojava resnih zapletov s srcem pri bolnikih brez osnovnega kardiovaskularnega obolenja. Bolnikom, pri katerih je bilo ugotovljeno obolenje koronarnih arterij (CAD), se rizatriptana ne sme dajati (glejte poglavje 4.3).

Ob uporabi agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorjev so opažali spazem koronarnih žil. V redkih primerih so ob jemanju agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorjev, vključno z rizatriptanom, poročali o ishemiji miokarda ali infarktu (glejte poglavje 4.8).

Sočasno z rizatriptanom se ne sme uporabljati drugih agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorjev (npr. sumatriptana) (glejte tudi poglavje 4.5).

Po sočasnem zdravljenju s triptani in selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) so poročali o serotoninem sindromu (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, avtonomno

nestabilnostjo in nevromuskularnimi nenormalnostmi). Te reakcije so lahko hude. V primeru, da je sočasno zdravljenje z rizatriptanom in SSRI ali SNRI klinično upravičeno, je priporočljivo ustrezno opazovanje bolnika, še posebno med začenjanjem zdravljenja, tedaj ko se odmerek povečuje, ali ob dodatku drugega serotoninergičnega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Po uporabi rizatriptana je priporočljivo počakati najmanj šest ur, preden se vzame kakšno zdravilo ergotaminske vrste (npr. ergotamin, dihidroergotamin ali metisergid). Po jemanju zdravila, ki vsebuje ergotamin, mora preteči najmanj 24 ur, preden se lahko vzame rizatriptan. Čeprav aditivnih vazospastičnih učinkov v klinični farmakološki študiji, v kateri je 16 zdravih moških peroralno prejelo rizatriptan, parenteralno pa ergotamin, niso opazili, pa so taki aditivni učinki teoretično možni (glejte poglavje 4.3).

Pojav neželenih učinkov je lahko bolj pogost pri sočasni uporabi triptanov (5-HT_{1B/1D} zaviralcev) in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Pri bolnikih, ki se zdravijo s triptani, tudi z rizatriptanom, lahko pride do pojava angioedema (npr. edem obraza, otekanje jezika in edem žrela). V primeru, da pride do pojava angioedema jezika ali žrela, je treba bolnika imeti pod zdravniškim nadzorom, dokler simptomi ne izginejo. Z zdravljenjem je treba takoj prenehati in rizatriptan nadomestiti z zdravilom, ki spada v drugo skupino zdravil.

Bolniki s fenilketonurijo: Bolnike s fenilketonurijo je treba seznaniti s tem, da zdravilo Rizatriptan orodisperzibilne tablete vsebuje aspartam (E 951), vir fenilalanina. To je lahko škodljivo za ljudi s fenilketonurijo.

Treba je upoštevati možnost interakcije pri bolnikih, ki jemljejo CYP2D6 spojine (glejte poglavje 4.5).

Glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil (MOH)

Dolgotrajna uporaba kateregakoli zdravila za lajšanje bolečin pri glavobolu lahko take bolečine še okrepi. Če pride do take situacije, oziroma če obstaja sum nanjo, se je treba posvetovati z zdravnikom, z zdravljenjem pa je treba prenehati. Na diagnozo glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil (MOH) je treba posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali zaradi) redni(e) uporabi(e) zdravil za lajšanje glavobola.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ergotamin, derivati ergot alkaloidov (vključno z metisergidom), drugi agonisti 5 HT 1B/1D receptorjev: Zaradi aditivnega učinka sočasna uporaba rizatriptana in ergotamina, derivatov ergot alkaloidov (vključno z metisergidom), ali drugih agonistov 5 HT 1B/1D receptorjev (npr. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) povečuje nevarnost, da pride do zožitve koronarnih arterij in hipertenzivnih učinkov. Ta kombinacija je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci monoamino oksidaze: Rizatriptan se presnavlja pretežno preko monoamino oksidaze, podvrste 'A' (MAO-A). Plazemske koncentracije rizatriptana in njegovega aktivnega N-monodesmetil presnovka so bile povečane pri sočasnem jemanju selektivnega, reverzibilnega zaviralca MAO-A. Podobne ali izrazitejše učinke je mogoče pričakovati pri uporabi neselektivnih, reverzibilnih (npr. linezolid) in ireverzibilnih zaviralcev

MAO. Zaradi nevarnosti, da bi prišlo do zožitve koronarnih arterij in hipertenzivnih epizod, je dajanje rizatriptana bolnikom, ki jemljejo zaviralce MAO, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta: Plazemske koncentracije rizatriptana se lahko pri sočasnem jemanju propranolola povečajo. To povečanje je najverjetneje posledica s presnavljanjem povezanega medsebojnega delovanja med dvema zdravilnima učinkovinama pri prvem prehodu skozi jetra, ker MAO-A igra vlogo pri presnavljanju tako rizatriptana kot propranolola. To medsebojno delovanje ima za posledico povečanje AUC in C_{max} v povprečju za 70 do 80 %. Pri bolnikih, ki se zdravijo s propranololom, je treba uporabljati 5 mg odmerek rizatriptana (glejte poglavje 4.2).

V raziskavi medsebojnega delovanja nadolol in metoprolol nista spremenila koncentracij rizatriptana v plazmi.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) / zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in serotoniniski sindrom: Obstajajo poročila, v katerih so opisani bolniki s simptomi, ki spominjajo na serotoniniski sindrom (vključno s spremenjenim mentalnim statusom, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nenormalnostmi) po uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) skupaj s triptani (glejte poglavje 4.4).

In vitro raziskave nakazujejo, da rizatriptan zavira citokrom P450 2D6 (CYP 2D6). Klinični podatki o medsebojnih delovanjih niso na razpolago. Upoštevati je treba možnost medsebojnih delovanj, kadar se rizatriptan daje bolnikom, ki jemljejo substrate CYP 2D6.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Učinkov na plodnost pri človeku niso raziskali. Študije na živalih so pokazale le manjše učinke na plodnost pri plazemskih koncentracijah, ki znatno presegajo koncentracije pri zdravljenju ljudi (več kot 500-krat).

Nosečnost

Varnost uporabe rizatriptana med nosečnostjo pri ljudeh ni dokazana. Raziskave pri živalih ne nakazujejo škodljivih učinkov kar zadeva razvoj zarodka ali plodu, potek nosečnosti, porod in razvoj po rojstvu, pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih odmerkov.

Ker na temelju raziskav vpliva na razmnoževanje in razvoj pri živalih ni mogoče vedno napovedati odzivov pri ljudeh, se rizatriptan med nosečnostjo sme uporabljati samo v primeru, da je to neobhodno potrebno.

Dojenje

Raziskave pri podganah so pokazale, da zelo obsežen prehod rizatriptana v mleko. Prehodno, zelo blago zmanjšanje telesne mase pri mladičih pred odstavitvijo so opazili le, kadar je sistemska izpostavljenost pri materah izrazito presegala največje ravni izpostavljanja pri ljudeh. Podatkov, ki bi se nanašali na ljudi, ni.

Kadar se rizatriptan daje doječim ženskam, je zato potrebna previdnost. Izpostavljanje otrok je treba kolikor je le mogoče zmanjšati, in sicer tako, da se ženske v obdobju 24 ur po zdravljenju izogibajo dojenju.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravljenje migrene z rizatriptanom lahko pri nekaterih bolnikih povzroči zaspanost. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali rizatriptan, so poročali tudi o vrtoglavici. Zato morajo bolniki oceniti svojo sposobnost za izvajanje zapletenih opravil med napadom migrene in po jemanju rizatriptana.

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih študijah so ocenjevali učinke rizatriptana (v obliki tablet in orodisperzibilnih oblik) pri več kot 8.630 odraslih bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih ovrednotili v kliničnih raziskavah, so bili omotica, zaspanost in astenija/utrujenost.

Naslednji neželeni učinki so bili ovrednoteni v kliničnih raziskavah in/ali so o njih poročali po prihodu zdravila na tržišče:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: preobčutljivostna reakcija, anafilaktična/anafilaktoidna reakcija

Psihiatrične motnje

Občasni: dezorientiranost, nespečnost, nervoznost

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, zaspanost, parestezija, glavobol, hipestezija, zmanjšana mentalna bistrost, tremor

Občasni: ataksija, vrtoglavica

Redki: sinkopa, disgevizija/slab okus, serotoniniski sindrom

Neznana pogostnost: epileptični napad

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid

Srčne bolezni

Pogosti: palpitacije, tahikardija

Redki: ishemija miokarda ali infarkt, cerebrovaskularni dogodek. O večini teh neželenih učinkov so poročali pri bolnikih z dejavniki tveganja za pojav bolezni koronarnih arterij.

Neznana pogostnost: aritmija, bradikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski oblivi/rdečica

Občasni: hipertenzija

Neznana pogostnost: periferna vaskularna ishemija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*Pogosti:* nelagodje v žrelu, dispneja*Redki:* sopeče dihanjeBolezni prebavil*Pogosti:* navzea, suha usta, bruhanje, driska*Občasni:* žeja, dispepsija*Neznana pogostnost:* ishemični kolitisBolezni kože in podkožja*Pogosti:* zardevanje, znojenje*Občasni:* srbenje, koprivnica*Redki:* angioedem (npr. edem obraza, otekanje jezika in edem žrela) , kožni izpuščaji, toksična epidermalna nekroliza (za angioedem glejte tudi poglavje 4.4)Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*Pogosto:* občutek teže določenih delov telesa*Občasno:* bolečine v vratu, stiskanje na posameznih delih telesa, okornost, šibkost mišic*Redko:* obrazna bolečina*Neznana pogostnost:* mialgijaSplošne težave in spremembe na mestu aplikacije*Pogosti:* astenija/utrujenost, bolečine v trebuhu ali prsnem košuPreiskave*Neznana pogostnost:* nenormalni izvid EKGPoročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si**4.9 Preveliko odmerjanje**

Rizatriptan v odmerku 40 mg (ki so ga bolniki zaužili bodisi v enkratnem odmerku ali v dveh odmerkih ob dvehurnem časovnem presledku) so bolniki (več kot 300 odraslih bolnikov) na splošno dobro prenašali; najpogostejša, z zdravilom povezana neželena učinka, sta bila omotica in zaspanost.

V klinični farmakološki študiji, v kateri je 12 oseb prejelo rizatriptan v skupnih kumulativnih odmerkih 80 mg (v štirih urah), je pri dveh osebah prišlo do pojava sinkope in/ali bradikardije. Pri eni osebi, ženski, stari 29 let, je prišlo do pojava bruhanja, bradikardije in omotice, kar se je začelo tri ure po zaužitju skupnega odmerka 80 mg

rizatriptana (danega v dveh urah). Eno uro po začetku pojavljanja drugih simptomov so opazili AV blok tretje stopnje, ki se je odzival na atropin. Pri drugi osebi, 25-letnem moškem, je takoj po boleči venepunkciji prišlo do pojava prehodne vrtoglavice, sinkope, inkontinence in 5 sekund trajajočega sistoličnega premora (na EKG monitorju). Do venepunkcije je prišlo dve uri po tem, ko je oseba prejela skupno 80 mg rizatriptana (danega v štirih urah).

Poleg tega bi se, izhajajoč iz farmakologije rizatriptana, po prevelikem odmerjanju lahko pojavila hipertenzija ali drugi resnejši kardiovaskularni simptomi. Pri bolnikih, za katere obstaja sum, da je pri njih prišlo do prevelikega odmerjanja rizatriptana, je treba premisliti o odstranitvi zdravila iz prebavnega trakta (npr. izpiranje želodca, čemur sledi dajanje aktivnega oglja). Klinično in elektrokardiografsko spremljanje je treba nadaljevati najmanj 12 ur, tudi v primeru, da kliničnih simptomov ni opaziti.

Učinki hemodialize ali peritonealne dialize na koncentracije rizatriptana v serumu niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti migreni;
 Selektivni agonisti receptorjev 5-HT_{1B/D}.
 Oznaka ATC: N02C C04

Mehanizem delovanja:

Rizatriptan se selektivno, z veliko afiniteto veže na 5-HT_{1B/1B} in 5-HT_{1B/1D} receptorje pri ljudeh in ima le majhen oziroma nima nikakršnega učinka ali farmakološke aktivnosti na 5-HT₂, 5-HT₃; adrenergične alfa₁, alfa₂ ali beta; D₁, D₂, dopaminergične, histaminske H₁; muskarinske; ali benzodiazepinske receptorje.

Terapevtsko učinkovitost rizatriptana pri zdravljenju migrenskega glavobola je mogoče pripisati njegovim agonističnim učinkom na 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} receptorje na zunajmožganskih intrakranialnih krvnih žilah, ki se med napadom migrene verjetno razširijo, in na trigeminalnih senzoričnih živcih, ki jih oživčujejo. Aktivacija teh 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} receptorjev ima lahko za posledico konstrikcijo intrakranialnih krvnih žil, ki povzročajo bolečino, in zavrtje sproščanja neuropeptidov, kar vodi v zmanjšanje vnetja v občutljivih tkivih in do zmanjšanja prenosa centralnega bolečinskega signala preko trigeminusa.

Farmakodinamični učinki:

Odrasli

Učinkovitost orodisperzibilnih tablet rizatriptana pri akutnem zdravljenju napadov migrene je bila dokazana v dveh multicentričnih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah, ki sta bili po zasnovi podobni študijam tablet rizatriptana. V eni raziskavi (n=311) je v času do dve uri po odmerjanju zdravila prišlo do olajšanja bolečine pri približno 66 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg in 10 mg orodisperzibilne tablete rizatriptana, v primerjavi s 47% pri placebo skupini. V obsežnejši raziskavi (n=547) je v času do dve uri po odmerjanju zdravila prišlo do olajšanja bolečine, pri 59 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg

orodisperzibilne tablete rizatriptana, ter pri 74% bolnikov, ki so prejeli 10 mg orodisperzibilne tablete rizatriptana, v primerjavi z 28% pri placebo skupini. Orodisperzibilne tablete rizatriptana so olajšale tudi oslabelost, navzeo, fotofobijo in fonofobijo, ki so spremljale epizode migrene. V eni izmed dveh kliničnih študij so pri 10 mg odmerku pomemben učinek na olajšanje bolečine opazili že 30 minut po odmerjanju zdravila (glejte poglavje 5.2).

Izhajajoč iz raziskav s tabletami, rizatriptan ostane učinkovit pri zdravljenju menstrualne migrene, to je migrene, ki se pojavi do tri dni pred ali po začetku menstruacije.

Mladostnikov (12-17 let)

Učinkovitost orodisperzibilnih tablet rizatriptana so ovrednotili pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 do 17 let) z multicentrično randomizirano dvojno slepo s placebom kontrolirano študijo s paralelno skupino (n = 570). Izbrana je bila populacija bolnikov, ki se v preteklosti niso odzivali na zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) in paracetamol. Bolniki z migrenskim glavobolom so v 30 minutah po nastopu bolečine najprej dobili placebo. Po 15 minutah od prejema placeba so tistim, ki se niso odzvali, dali za isti migrenski napad placebo ali rizatriptan. Uporabili so odmerjanje na podlagi različne telesne mase, tako da so bolniki, težki od 20 kg do <40 kg prejeli 5 mg rizatriptana in bolniki ≥ 40 kg prejeli 10 mg rizatriptana.

V tej dodelani študiji populacije so 2 uri po zdravljenju kot primarni cilj študije zdravljenja bolečine (zmanjšanje zmerne ali hude bolečine do brez bolečine) opazili 9 % razliko med aktivnim zdravljenjem in placebom (31 % z rizatriptanom v primerjavi z 22 % s placebom (p = 0,025)). Pri sekundarnem cilju lajšanja bolečine (zmanjšanje zmerne ali hude bolečine do brez bolečine) niso opazili značilne razlike.

Otroci (6-11 let)

Učinkovitost orodisperzibilnih tablet rizatriptana so proučevali tudi pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let, v s placebom nadzorovani klinični študiji akutnih primerov (n = 200). 2 uri po prejemu zdravila ni bilo statistično značilne razlike v odstotku bolnikov, pri katerih je bolečina prenehala, med tistimi bolniki, ki so jemali 5 in 10 mg orodisperzibilne tablete rizatriptana, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (39,8% proti 30,4%, p = 0,269).

Rizatriptan orodisperzibilne tablete bolnikom z migreno omogočajo zdravljenje napadov migrene, ne da bi jim bilo treba zaužiti kaj tekočine. To bolnikom lahko omogoči, da svoje zdravilo vzamejo prej, na primer takrat, ko tekočine ni na razpolago, in da se izogonejo morebitnemu poslabšanju gastrointestinalnih simptomov zaradi uživanja tekočin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se rizatriptan hitro in v celoti absorbira. Povprečna biološka uporabnost po peroralnem dajanju orodisperzibilnih tablet znaša približno 40 do 45%, povprečne največje koncentracije v plazmi (C_{maks}) se dosežejo v približno 1,58 ure (T_{maks}). Čas do doseganja največje koncentracije v plazmi po dajanju rizatriptana v obliki orodisperzibilnih tablet je podaljšan za 30 do 60 minut v primerjavi z zdravilom, zaužitim v obliki tablet.

Vpliv hrane: Vpliva hrane na absorpcijo rizatriptana iz orodisperzibilnih tablet niso preučevali. Pri tabletah rizatriptana je T_{maks} podaljšan za približno eno uro, kadar se tablete jemljejo na poln želodec. Do dodatne upočasnitve absorpcije rizatriptana lahko pride, kadar se orodisperzibilne tablete jemljejo po obroku hrane.

Porazdelitev

Rizatriptan je v zelo majhnem obsegu vezan na beljakovine v plazmi (14%). Porazdelitveni volumen znaša približno 140 litrov pri moških in 110 litrov pri ženskah.

Presnova

Najpomembnejša pot presnavljanja rizatriptana poteka preko oksidativne deaminacije z monoamino oksidazo-A (MAO-A) v presnovek indol očetno kislino, ki ni farmakološko aktivna. N-monodesmetil-rizatriptan, presnovek z aktivnostjo, ki je podobna aktivnosti izhodiščne spojine na 5-HT_{1B/1D} receptorjih, se tvori v manjšem obsegu, vendar ne prispeva pomembno k farmakodinamični aktivnosti rizatriptana. Plazemske koncentracije N-monodesmetil-rizatriptana znašajo približno 14% koncentracij izhodiščne spojine, izloča pa se s podobno hitrostjo. Drugi manj pomembni presnovki vključujejo N-oksid, 6-hidroksi spojino, in sulfatni konjugat 6-hidroksi presnovka. Nobeden izmed teh manj pomembnih presnovkov ni farmakološko aktiven. Po peroralnem dajanju s ¹⁴C-označenega rizatriptana rizatriptan prispeva približno 17% radioaktivnosti v plazmi v obtoku.

Izločanje

Po intravenskem dajanju se AUC pri moških povečuje sorazmerno, pri ženskah pa skoraj sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 10 do 60 mikrogramov/kg. Po peroralnem jemanju se AUC povečuje skoraj sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov od 2,5 do 10 mg. Povprečni razpolovni čas izločanja rizatriptana iz plazme pri moških in ženskah v povprečju znaša 2 do 3 ure. Povprečna vrednost očistka rizatriptana iz plazme znaša približno 1.000 do 1.500 ml/min pri moških in približno 900 do 1.100 ml/min pri ženskah; približno 20 do 30% tega gre na račun izločanja preko ledvic. Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega rizatriptana se približno 80% radioaktivnosti izloči s sečem, približno 10% odmerka pa se izloči z blatom. To kaže na to, da se presnovki izločajo predvsem preko ledvic.

Skladno z njegovim presnavljanjem pri prvem prehodu skozi jetra se približno 14% peroralnega odmerka izloči s sečem v obliki nespremenjenega rizatriptana, medtem ko se 51% izloči v obliki presnovka indol očetne kisline. S sečem se v obliki aktivnega N-monodesmetil presnovka ne izloči več kot 1% odmerka.

Če se rizatriptan jemlje v skladu z upoštevanjem največjih odmerkov, ne prihaja do kopičenja zdravilne učinkovine v plazmi od dneva do dneva.

Značilnosti pri bolnikih

V nadaljevanju navedeni podatki temeljijo na raziskavah s tabletami rizatriptana.

Bolniki z napadom migrene: Napad migrene ne vpliva na farmakokinetiko rizatriptana.

Spol: Vrednost AUC za rizatriptan (10 mg peroralno) je bila približno 25% manjša pri moških v primerjavi z ženskami, C_{maks} je bila 11% manjša, do T_{maks} pa je prišlo ob približno enakem času. Ta navidezna razlika v farmakokinetiki ni imela nikakršnega kliničnega pomena.

Starejši bolniki: Koncentracije rizatriptana v plazmi, ki so jih opazali pri starejših osebah (razpon starosti od 65 do 77 let) po jemanju tablet so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazali pri mladih odraslih osebah.

Pediatrična populacija: Študija farmakokinetike rizatriptana (kot orodisperzibilne oblike) je bila izvedena pri pediatričnih bolnikih z migreno, starih 6 do 17 let. Srednja vrednost izpostavljenosti po enkratnem odmerku 5 mg rizatriptan orodisperzibilnih tablet pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo 20-39 kg je bila za 15 % nižja, 10 mg rizatriptan orodisperzibilnih tablet pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≥ 40 kg pa 17 % višja v primerjavi z izpostavljenostjo po enkratnem odmerku 10 mg rizatriptan orodisperzibilnih tablet pri odraslih. Klinični pomen teh razlik ni znan.

Okvara jeter (ocena 5-6 na Child-Pughovi lestvici): Po peroralnem jemanju tablet pri bolnikih z okvaro jeter, povzročeno z blago alkoholno cirozo jeter, so bile koncentracije rizatriptana v plazmi podobne koncentracijam, ugotovljenim pri mladih osebah moškega in ženskega spola. Pomembno povečanje AUC (50%) in C_{maks} (25%) so opazali pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena 7 na Child-Pughovi lestvici). Pri bolnikih z oceno več kot 7 na Child-Pughovi lestvici (huda okvara jeter) farmakokinetike niso preučevali.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 10-60 ml/min/1,73 m²) se vrednost AUC rizatriptana po jemanju tablet ni pomembno razlikovala od vrednosti pri zdravih osebah. Pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina <10 ml/min/1,73 m²) je bila vrednost AUC za rizatriptan približno 44% večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Največja koncentracija rizatriptana v plazmi pri bolnikih z vsemi stopnjami ledvične okvare je bila podobna kot pri zdravih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev silikat
krospovidon vrsta A
koloidni brezvodni silicijev dioksid
silicizirana mikrokristalna celuloza
manitol (E421)

aspartam (E951)
magnezijev stearat

aroma sladke pomaranče (arabski gumi E414, askorbinska kislina E300, etil butirat, maltodekstrin, pomarančno olje)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rizatriptan Lek 5 mg
Al//Al pretisni omoti: 2, 3, 6, 18 orodisperzibilnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Rizatriptan Lek 10 mg
Al//Al pretisni omoti: 2, 3, 6, 12, 18 orodisperzibilnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/09/01367/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10. 12. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 11.02.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.06.2014