

1. IME ZDRAVILA

MIGRATRIP 10 mg peroralni gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica peroralnega gela MIGRATRIP vsebuje 14,53 mg rizatriptanijevega benzoata (kar ustreza 10 mg rizatriptana).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje 6,3 mg metilparahidroksibenzoata.

Ena vrečica vsebuje 0,7 mg propilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni gel

Peroralni gel je prozoren, brezbarven do rumenkast gel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Akutno zdravljenje faze glavobola migrenskih napadov z avro ali brez nje pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, stari 18 let in več

Priporočeni odmerek je 10 mg.

Ponovno odmerjanje: Med odmerkoma morata miniti vsaj 2 uri; bolnik ne sme vzeti več kot 2 odmerkov v katerem koli 24-urnem obdobju.

- *Če se glavobol ponovi v 24 urah:* Če se glavobol po olajšanju prvega napada ponovi, lahko bolnik vzame en dodaten odmerek. Upoštevati je treba zgoraj navedene omejitve odmerjanja.
- *Če ni odziva:* V kontroliranih preskušanih učinkovitost drugega odmerka za zdravljenje istega napada, če prvi odmerek ni bil učinkovit, ni bila raziskana. Zato bolnik za isti napad ne sme vzeti še enega odmerka, če se ne odzove na prvega.

Klinične študije so pokazale, da pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje enega napada, še vedno obstaja verjetnost, da se bodo odzvali na zdravljenje nadaljnjih napadov.

Posebne skupine bolnikov

Nekateri bolniki morajo dobiti manjši odmerek (5 mg) rizatriptana; to še zlasti velja za naslednje skupine bolnikov:

- Bolniki, ki prejemajo propranolol. Med uporabo rizatriptana in uporabo propranolola morata miniti vsaj 2 uri (glejte poglavje 4.5).
- Bolniki z blago ali zmerno insuficienco ledvic.
- Bolniki z blago do zmerno insuficienco jeter.

Zdravilo MIGRATRIP ni na voljo v odmerkih, manjših od 10 mg, zato se ga ne sme uporabljati pri teh skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila MIGRATRIP pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starostniki

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

Način uporabe

Zdravila MIGRATRIP se ne sme uporabljati profilaktično.

Zdravila MIGRATRIP ni potrebno jemati s tekočino.

Peroralni gel je pakiran v vrečice z enim odmerkom, ki vsebujejo 3,5 ml peroralnega gela. Vsaka vrečica ima na zataljenem delu zarezo, ki omogoča lažje odpiranje. Vsebino vrečice je treba vnesti neposredno v usta in jo nato pogoltniti.

Peroralni gel se lahko uporabi v primerih, ko tekočine niso na voljo ali pa za preprečevanje navzee in bruhanja, ki lahko spremljata jemanje farmacevtskih oblik, ki jih je treba pogoltniti s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

Sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) ali uporaba v 2 tednih po prenehanju zdravljenja z njimi (glejte poglavje 4.5.).

Zdravilo MIGRATRIP je kontraindicirano pri bolnikih s hudo insuficienco jeter ali ledvic.

Zdravilo MIGRATRIP je kontraindicirano pri bolnikih s predhodnim cerebrovaskularnim insultom (CVI) ali tranzitorno ishemično atako (TIA).

Zmerno huda ali huda hipertenzija ali nezdravljena blaga hipertenzija.

Ugotovljena koronarna bolezen, vključno z ishemično boleznijo srca (angina pectoris, anamneza miokardnega infarkta ali potrjena tiha ishemija), znaki in simptomi ishemične bolezni srca ali Prinzmetalova angina pectoris.

Bolezen perifernih žil.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo MIGRATRIP smejo prejeti samo bolniki z nedvomno postavljeno diagnozo migrene.

Zdravila MIGRATRIP ne smejo prejeti bolniki z bazilarno ali hemiplegično migreno.

Zdravila MIGRATRIP se ne sme uporabljati za zdravljenje "atipičnih" glavobolov, tj. glavobolov, ki bi lahko bili povezani s potencialno resnimi boleznimi (npr. CVI, rupturo anevrizme), pri katerih bi bila cerebrovaskularna vazokonstrikcija lahko škodljiva.

Uporabo rizatriptana lahko spremljajo prehodni simptomi, vključno z bolečinami in tiščanjem v prsnem košu, ki so lahko izraziti in zajamejo tudi grlo (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum, da so takšni simptomi znak ishemične bolezni srca, bolnik ne sme vzeti nobenega odmerka več in opraviti je treba ustrezno oceno.

Tako kot pri drugih agonistih receptorjev 5-HT_{1B/1D} se, brez predhodne ocene, tudi rizatriptana ne sme dati bolnikom, pri katerih obstaja verjetnost neodkrite bolezni srca, ali bolnikom s tveganjem za koronarne bolezni (npr. bolnikom s hipertenzijo, sladkorno boleznijo, kadilcem in uporabnikom nikotinskega nadomestnega zdravljenja, moškim po 40. letu starosti, ženskam po menopavzi, bolnikom s kračnim blokom in tistim z izrazito družinsko anamnezo koronarne bolezni). Preiskave srca lahko ne odkrijejo vseh bolnikov s srčno boleznijo, v zelo redkih primerih pa so se resni srčni dogodki po uporabi agonistov 5-HT₁ pojavili pri bolnikih brez osnovne kardiovaskularne bolezni. Bolniki z ugotovljeno koronarno boleznijo ne smejo dobiti zdravila MIGRATRIP (glejte poglavje 4.3).

Agonisti receptorjev 5-HT_{1B/1D} so bili povezani s koronarnim vazospazmom. V redkih primerih so ob uporabi agonistov receptorjev 5HT_{1B/1D}, vključno z zdravilom MIGRATRIP, poročali o ishemiiji miokarda ali o miokardnem infarktu (glejte poglavje 4.8).

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

Po zaužitju rizatriptana je pred uporabo ergotaminskih zdravil (npr. ergotamina, dihidroergotamina ali metisergida) priporočljivo počakati vsaj 6 ur. Po uporabi zdravila, ki vsebuje ergotamin, mora do zaužitja rizatriptana miniti vsaj 24 ur. Čeprav v klinični farmakološki študiji, v katerih je 16 zdravih moških prejelo peroralni rizatriptan in parenteralni ergotamin, niso opazili dodatnih vazospastičnih učinkov, so takšni aditivni učinki teoretično možni (glejte poglavje 4.3).

Po sočasnem zdravljenju s triptani in selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI - *selective serotonin reuptake inhibitors*) ali zaviralci privzema serotonina/noradrenalina (SNRI - *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*) so poročali o serotonininskem sindromu (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnوميšičnimi nenormalnostmi). Te reakcije so lahko hude. Če je sočasno zdravljenje z rizatriptanom in SSRI ali SNRI klinično utemeljeno, je priporočljivo ustrezno opazovanje bolnika, zlasti med uvedbo zdravljenja, v primeru povečanja odmerka in v primeru dodatka drugega serotonergičnega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Neželeni učinki so lahko pogostejši med sočasno uporabo triptanov (agonistov 5-HT_{1B/1D}) in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Pri bolnikih, ki prejemajo triptane, tudi rizatriptan, se lahko pojavi angioedem (npr. edem obraza, otekanje jezika in edem žrela). Če se pojavi angioedem jezika ali žrela, bolnik potrebuje zdravniški nadzor, vse dokler simptomi ne izginejo. Uporabo zdravila je treba nemudoma prekiniti in ga nadomestiti z zdravilom iz druge skupine.

Zdravilo MIGRATRIP vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat. En odmerek vsebuje 6,3 mg metilparahidroksibenzoata in 0,7 mg propilparahidroksibenzoata. Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Pri bolnikih, ki prejemajo substrate CYP 2D6, je med uporabo rizatriptana treba upoštevati možnost medsebojnih delovanj (glejte poglavje 4.5).

Glavobol zaradi prekomerne rabe zdravil

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika proti glavobolom lahko glavobole poslabša. Če se pojavi taka situacija ali obstaja sum nanjo, mora bolnik zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (ali zaradi nje) pogoste ali vsakodnevne glavobole, je treba posumiti na diagnozo glavobola zaradi prekomerne rabe zdravil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ergotamin, derivati ergota (vključno z metisergidom), drugi agonisti receptorjev 5-HT_{1B/1D}: Sočasna uporaba rizatriptana in ergotamina, derivatov ergota (vključno z metisergidom) ali drugih agonistov receptorjev 5-HT_{1B/1D} (npr. sumatriptana, zolmitriptana, naratriptana) zaradi aditivnega učinka poveča tveganje za vazokonstrikcijo koronarnih arterij in hipertenzivne učinke. Ta kombinacija je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci monoaminooksidaze: Rizatriptan se presnovi predvsem z monoaminooksidazo podvrste A (MAO-A). Pri sočasni uporabi selektivnega, reverzibilnega zaviralca MAO-A se je povečala koncentracija rizatriptana in njegovega aktivnega N-monodesmetilnega presnovka v plazmi. Podobne ali večje učinke je pričakovati z neselektivnimi, reverzibilnimi (npr. linezolid) in ireverzibilnimi

zaviralci MAO. Zaradi tveganja za vazokonstrikcijo koronarnih arterij in hipertenzivne epizode je uporaba zdravila MIGRATRIP kontraindicirana pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: Pri sočasni uporabi propranolola se lahko poveča koncentracija rizatriptana v plazmi. Povečanje je najverjetneje posledica presnovne interakcije prvega prehoda med obema zdraviloma, ker MAO-A sodeluje v presnovi obeh, rizatriptana in propranolola. Ta interakcija povzroči povprečno povečanje AUC in C_{max} za 70 – 80 %. Pri bolnikih, ki prejemajo propranolol, je treba uporabiti manjši odmerek (5 mg) rizatriptana in zdravilo MIGRATRIP ni na voljo v odmerkih, manjših od 10 mg, zato se ga ne sme uporabiti pri teh bolnikih.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil nadolol in metoprolol nista spremenila koncentracije rizatriptana v plazmi.

Selektivni zaviralci privzema serotonina/zaviralci privzema serotonina/noradrenalina in serotoniniski sindrom: Po uporabi selektivnih zaviralcev privzema serotonina ali selektivnih zaviralcev privzema serotonina/noradrenalina in triptanov so poročali o primerih bolnikov s simptomi, kakršne povzroča serotoniniski sindrom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nepravilnostmi (glejte poglavje 4.4).

Študije *in vitro* kažejo, da rizatriptan zavira citokrom P450 2D6 (CYP 2D6). Klinični podatki o medsebojnem delovanju niso na voljo. Če je rizatriptan uporabljen pri bolnikih, ki prejemajo substrate CYP 2D6, je treba upoštevati možnost medsebojnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Vpliv na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Študije na živalih so pokazale le minimalen vpliv na plodnost, in sicer pri plazemskih koncentracijah, ki so močno presegle terapevtske koncentracije pri ljudeh (več kot 500-krat).

Nosečnost

Varnost rizatriptana med nosečnostjo pri ljudeh ni ugotovljena. Študije na živalih pri odmerkih, ki presegajo terapevtske odmerke, ne kažejo škodljivih učinkov na razvoj zarodka in ploda, potek gestacije, porod in poporodni razvoj.

Ker študije reprodukcije in razvoja pri živalih ne napovejo vedno odziva pri ljudeh, je treba zdravilo MIGRATRIP med nosečnostjo uporabljati le, če je res potrebno.

Dojenje

Študije na podganah so pokazale zelo veliko prehajanje rizatriptana v mleko. Prehodno, zelo rahlo zmanjšanje telesne mase še neodstavljenih mladičev so opazili le, če je materina sistemska izpostavljenost občutno presegla največjo raven izpostavljenosti pri ljudeh. Podatkov pri ljudeh ni. Zaradi tega je pri uporabi rizatriptana pri doječih ženskah potrebna previdnost. Izpostavljenost dojenčka je treba omejiti na najmanjšo možno mero tako, da ženska 24 ur po uporabi zdravila ne doji.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Migrena ali zdravljenje z zdravilom MIGRATRIP lahko pri nekaterih bolnikih povzročita zaspanost. Prav tako so pri nekaterih bolnikih, ki so prejemali zdravilo MIGRATRIP, poročali o omotici. Bolniki morajo zato med migrenskim napadom in po uporabi zdravila MIGRATRIP oceniti svojo sposobnost za opravljanje zapletenih nalog.

4.8 Neželene učinki

Rizatriptan so vrednotili v kontroliranih kliničnih študijah pri več kot 8.630 odraslih bolnikih v obdobju do enega leta. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih študijah so bili omotica, zaspanost in astenija/utrujenost.

V kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih: [Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostna reakcija, anafilaksija/anafilaktoidna reakcija

Psihiatrične motnje:

Pogosti: nespečnost

Občasni: dezorientiranost, živčnost

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica, zaspanost, parestezije, glavobol, hipestezije, zmanjšana sposobnost jasnega razmišljanja

Občasni: ataksija, vrtoglavica, disgevizija/slab okus, tremor, sinkopa

Neznana: napadi krčev, serotoninški sindrom

Očesne bolezni:

Občasni: zamegljen vid

Srčne bolezni:

Pogosti: palpitacije

Občasni: aritmija, nepravilnosti v EKG, tahikardija

Redki: cerebrovaskularni inzult (o večini teh neželenih učinkov so poročali pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki napovedujejo koronarno bolezen), bradikardija

Neznana: ishemijska miokarda ali miokardni infarkt (o večini teh neželenih učinkov so poročali pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki napovedujejo koronarno bolezen)

Žilne bolezni:

Občasni: hipertenzija, vročinski oblivi/zardevanje

Neznana: periferna žilna ishemija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: nelagodje v žrelu

Občasni: dispneja

Redki: piskajoče dihanje

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, suha usta, bruhanje, driska, dispepsija

Občasni: žeja

Neznana: ishemični kolitis

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: zardevanje

Občasni: srbenje, urtikarija, angioedem (npr. edem obraza, otekanje jezika, edem žrela) (za angioedem glejte tudi poglavje 4.4), izpuščaji, znojenje

Neznana: toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: občutek teže v posameznem predelu, bolečina v vratu, togost

Občasni: tiščanje v posameznem predelu, mišična šibkost, bolečina na obrazu, mialgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija/utrujenost, bolečina v trebuhu ali prsnem košu

Poročanje 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 se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Skupina več kot 300 odraslih bolnikov je na splošno dobro prenašala 40 mg rizatriptana (uporabljenega v obliki ene tablete ali v dveh odmerkih v presledku dveh ur); najpogostejša, z zdravilom povezana neželena učinka, sta bila omotica in zaspanost.

V klinični farmakološki študiji, v kateri je 12 odraslih preiskovancev dobilo rizatriptan v skupnih kumulativnih odmerkih 80 mg (uporabljenih v štirih urah), sta se pri dveh osebah pojavili sinkopa in/ali bradikardija. Pri eni preiskovanki, stari 29 let, so se pojavili bruhanje, bradikardija in omotica, ki so se začeli tri ure po prejetju celotnega odmerka 80 mg rizatriptana (uporabljenega v dveh urah). Eno uro po začetku drugih simptomov so ugotovili A-V blok tretje stopnje, ki se je odzval na atropin. Pri drugemu preiskovancu, 25-letnemu moškemu, so se takoj po boleči venepunkciji pojavile prehodna omotica, sinkopa, inkontinenca in 5-sekundna sistolična pavza (na EKG-monitorju). Venepunkcija je bila narejena dve uri po tem, ko je preiskovanec dobil skupaj 80 mg rizatriptana (uporabljenega v štirih urah).

Poleg tega bi se glede na farmakologijo rizatriptana po prevelikem odmerjanju lahko pojavili hipertenzija ali drugi, resnejši kardiovaskularni simptomi.

Ukrepanje

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na preveliko odmerjanje zdravila MIGRATRIP, pride v poštev gastrointestinalna dekontaminacija (npr. izpiranje želodca, ki mu sledi aktivno oglje). Klinično in elektrokardiografsko spremljanje je treba nadaljevati vsaj 12 ur, tudi če ni kliničnih simptomov. Učinki hemodialize ali peritonealne dialize na koncentracijo rizatriptana v serumu niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti migreni, selektivni agonisti serotoninskih 5HT₁ receptorjev, oznaka ATC: N02CC04

Mehanizem delovanja

Selektivni agonist serotoninskih (5HT_{1B/1D}) receptorjev. Rizatriptan se selektivno in z veliko afiniteto veže na človeške receptorje 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D}, ima pa malo ali sploh nobenega učinka na farmakološko aktivnost na receptorjih 5-HT₂ in 5-HT₃, adrenergičnih receptorjih alfa₁, alfa₂ ali beta, receptorjih D₁ ali D₂, dopaminergičnih, histaminskih H₁, muskarinskih ali benzodiazepinskih receptorjih.

Terapevtsko delovanje rizatriptana pri zdravljenju migrenskega glavobola je mogoče pripisati njegovim agonističnim učinkom na receptorjih 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} v zunajmožganskih

znotrajlobanjskih krvnih žilah, ki se med napadom domnevno razširijo, in na senzorične živce trigeminusa, ki jih oživčuje. Aktivacija teh receptorjev 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D} lahko povzroči konstrikcijo znotrajlobanjskih krvnih žil, ki povzročajo bolečino, in zavrtje sproščanja neuropeptidov, kar zmanjša vnetje v občutljivih tkivih in zmanjša centralni prenos bolečinskih signalov po trigeminiusu.

Farmakodinamični učinki

Odrasli

Učinkovitost peroralnih liofilizatov z rizatriptanom za akutno zdravljenje migrenskih napadov je bila ugotovljena v dveh multicentričnih, randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih. Ti preskušanci sta bili po načrtu podobni preskušanjem tablet z rizatriptanom.

V eni študiji (n = 311) je bil delež olajšanja v 2 urah po uporabi pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi liofilizati z rizatriptanom, približno 66 % s 5 in 10 mg rizatriptana, v skupini s placebom pa 47 %. V večji študiji (n = 547) je bil delež olajšanja v 2 urah po uporabi pri bolnikih zdravljenih s peroralnimi liofilizati s 5 mg rizatriptana 59 % in z 10 mg rizatriptana 74 %, v skupini s placebom pa 28 %. Peroralni liofilizati z rizatriptanom so tudi zmanjšali prizadetost, navzeo, fotofobijo in fonofobijo, ki so spremljale migrenske napade. V enem od obeh kliničnih preskušanj z 10-mg odmerkom so opazili bistveno olajšanje bolečine že v 30 minutah po odmerku (glejte poglavje 5.2).

Na podlagi študij s peroralnimi tabletami je rizatriptan učinkovit tudi za zdravljenje menstruacijske migrene, tj. migrene, ki se pojavi v 3 dneh pred začetkom menstruacije ali po njej.

Mladostniki (stari od 12 do 17 let)

Učinkovitost peroralnih liofilizatov z rizatriptanom so pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 do 17 let) ovrednotili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji vzporednih skupin (n = 570). Populacija bolnikov je morala biti v preteklosti neodzivna na zdravljenje z NSAR in paracetamolom. Bolniki, ki so imeli ustrezen migrenski glavobol, so v 30 minutah po začetku glavobola dobili placebo ali rizatriptan. Po 15 minutah uvajalnega obdobja s placebom so preiskovanci, ki se niso odzvali na placebo, nato za zdravljenje enega napada dobili placebo ali rizatriptan. Odmerjanje je temeljilo na telesni masi; tako so bolniki s telesno maso od 20 do < 40 kg dobili 5 mg rizatriptana, bolniki s telesno maso \geq 40 kg pa 10 mg rizatriptana.

V tej študiji z razširjeno populacijo so za primarni opazovani dogodek učinkovitosti, odsotnost bolečin (zmanjšanje zmerno hude ali hude bolečine tako, da je izginila) 2 uri po odmerku, ugotovili 9 % razliko med zdravilno učinkovino in placebom (31 % z rizatriptanom in 22 % s placebom (p = 0,025)). Glede sekundarnega opazovanega dogodka (zmanjšanje zmerno hude ali hude bolečine tako, da je postala blaga ali je izginila) niso ugotovili pomembne razlike.

Otroci (stari od 6 do 11 let)

Učinkovitost peroralnih liofilizatov z rizatriptanom so v istem s placebom nadzorovanem preskušanju akutnih primerov ovrednotili tudi pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let (n = 200). Odstotek bolnikov, ki so bili 2 uri po odmerku brez bolečin, pri bolnikih, ki so dobili 5 mg oz. 10 mg peroralnega liofilizata z rizatriptanom, ni bil statistično pomembno različen kot pri bolnikih, ki so dobili placebo (39,8 % v primerjavi s 30,4 %, p = 0,269).

Peroralni liofilizati z rizatriptanom omogočajo bolnikom z migreno zdravljenje migrenskih napadov, ne da bi morali popiti tekočino. To lahko bolnikom omogoči zgodnejšo uporabo zdravila, npr. ko tekočine niso na voljo, in prepreči morebitno poslabšanje gastrointestinalnih simptomov zaradi pitja tekočin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Rizatriptan se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Povprečna peroralna biološka uporabnost je približno 40 – 45 % in povprečna največja koncentracija v plazmi (C_{max}) pri peroralnem gelu je dosežena po približno v 0,85 ure (t_{max}).

Vpliv hrane: Vpliv hrane na absorpcijo rizatriptana iz peroralnega gela ni raziskan. Če so tablete rizatriptana uporabljene na poln želodec, se t_{max} podaljša za približno 1 uro. Dodatna upočasnitev absorpcije rizatriptana se lahko pojavi, če je peroralni gel uporabljen po obroku.

Porazdelitev

Rizatriptan je minimalno (14 %) vezan na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je pri moških približno 140 litrov in pri ženskah približno 110 litrov.

Biotransformacija

Primarna pot presnove rizatriptana je oksidativna deaminacija z monoaminooksidazo A (MAO-A); nastane indolacetnoksilinski presnovek, ki ni farmakološko aktiven. V manjši meri nastaja N-monodesmetilrizatriptan, presnovek, ki ima aktivnost na receptorjih 5HT_{1B/1D} podobno aktivnosti matične spojine, vendar ta presnovek ne pripomore bistveno k farmakološki aktivnosti rizatriptana. Koncentracija N-monodesmetilrizatriptana v plazmi je približno 14 % koncentracije matične spojine in se odstrani podobno hitro. Drugi manjši presnovki obsegajo N-oksidi, 6-hidroksi spojino in sulfatni konjugat 6-hidroksi-presnovka. Nobeden od teh presnovkov ni farmakološko aktiven. Po peroralni uporabi rizatriptana, označenega s ¹⁴C, gre na račun rizatriptana približno 17 % radioaktivnosti v plazmi v obtoku.

Izločanje

Po intravenski uporabi odmerkov od 10 do 60 µg/kg se AUC pri moških povečuje sorazmerno z odmerkom, pri ženskah pa skoraj sorazmerno z odmerkom. Po peroralni uporabi odmerkov od 2,5 do 10 mg se AUC povečuje skoraj sorazmerno z odmerkom. Plazemski razpolovni čas rizatriptana je pri moških in ženskah v povprečju 2 – 3 ure. Plazemski očistek rizatriptana je pri moških v povprečju okrog 1000 – 1500 ml/min in pri ženskah v povprečju okrog 900 – 1100 ml/min; približno 20 – 30 % tega je ledvični očistek. Po peroralni uporabi rizatriptana, označenega s ¹⁴C, se okrog 80 % radioaktivnosti izloči v urin in okrog 10 % v blato. To kaže, da se presnovki izločajo predvsem skozi ledvice.

V skladu s presnovo prvega prehoda rizatriptana se približno 14 % peroralnega odmerka izloči v urin kot nespremenjeni rizatriptan, 51 % pa kot indolacetnoksilinski presnovek. Največ 1 % se izloči v urin v obliki N-monodesmetilnega presnovka.

Če je rizatriptan uporabljen po shemi z največjim odmerjanjem, se od dne do dne ne pojavi kopičenje v plazmi.

Značilnosti pri bolnikih

Naslednji podatki temeljijo na študijah s peroralnimi tabletami.

Bolniki z migrenskim napadom: Migrenski napad ne vpliva na farmakokinetiko rizatriptana.

Spol: AUC rizatriptana (10 mg peroralno) je bila pri moških približno 25 % manjša kot pri ženskah, C_{max} je bila 11 % manjša, t_{max} pa je bil dosežen približno sočasno. Ta očitna farmakokinetična razlika ni bila klinično pomembna.

Starejši ljudje: Koncentracija rizatriptana v plazmi je bila pri starejših osebah (starost od 65 do 77 let) po zaužitju tablet podobna kot pri mlajših.

Pediatrična populacija: Pri pediatričnih bolnikih z migreno, starih od 6 do 17 let, so izvedli farmakokinetično študijo rizatriptana (v peroralnem liofilizatu). Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso od 20 do 39 kg, ki so dobili en odmerek peroralnega liofilizata s 5 mg rizatriptana, in pediatričnih bolnikih s telesno maso ≥ 40 kg, ki so dobili en odmerek peroralnega liofilizata z 10 mg rizatriptana, je bila povprečna izpostavljenost za 15 % (med prvimi) manjša oziroma za 17 % (med drugimi) večja, kot so jo ugotovili po uporabi enega 10-mg odmerka peroralnega liofilizata pri odraslih. Klinični pomen teh razlik ni jasen.

Okvara jeter (ocena 5-6 po Child-Pughu): Po peroralni uporabi tablet pri bolnikih z okvaro jeter zaradi blage alkoholne ciroze jeter je bila koncentracija rizatriptana v plazmi podobna kot pri mladih

moških in ženskah. Bistveno povečanje AUC (50 %) in C_{max} (25 %) so opazili pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena 7 po Child-Pughu). Farmakokinetika ni bila raziskana pri bolnikih z oceno > 7 po Child-Pughu (huda okvara jeter).

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina 10 – 60 ml/min/1,73 m²) se AUC rizatriptana po zaužitju tablet ni bistveno razlikovala od tiste pri zdravih osebah. Pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²) je bila AUC rizatriptana približno za 44 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Največja koncentracija rizatriptana v plazmi pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare ledvic je bila podobna kot pri zdravih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, farmakološke varnosti ter farmakokinetike in presnove ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
sukraloza
dinatrijev edetat
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
ksantanski gumi
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni vrečici za zagotovitev zaščite svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v vrečice z enim odmerkom. Ena vrečica vsebuje 3,5 ml peroralnega gela. Vrečica je narejena iz triplastnega materiala z naslednjo sestavo: poliester 12 µm/ lepilo/aluminij 9 µm/ lepilo/polietilen kopolimer 50 µm. Material je zataljen, da tvori vrečice, tako da je polietilenska plast v stiku z zdravilom. Vsaka vrečica ima na zataljenem delu zarezo, ki omogoča lažje odpiranje. Pakiranja po 2 ali 6 vrečic z enim odmerkom.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Roma
Italija

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

H/19/02637/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 9. 2019.
Datum zadnjega podaljšanja: /

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 5. 2019