

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rizatriptan Mylan 10 mg

orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg rizatriptánu vo forme rizatriptánium-benzoátu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg aspartámu (E 951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta

Biele až takmer-biele, 8,2 mm okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s vyrazeným „M“ na jednej strane a „RN2“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Akútna liečba fázy bolesti hlavy pri záchvatoch migrény, s aurou alebo bez aury u dospelých.

Orodispergovateľné tablety Rizatriptanu Mylan sa nemajú užívať profylakticky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí vo veku 18 rokov a starší

Odporúčaná dávka je 10 mg denne.

K dispozícii sú aj lieky s nižšou silou rizatriptánu (5 mg) a majú sa použiť u pacientov, ktorí vyžadujú nižšiu dávku.

Opätovné dávkovanie: interval medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne dve hodiny; počas 24 hodín sa nemajú užiť viac ako dve dávky.

- opätovný výskyt bolesti hlavy v priebehu 24 hodín: ak sa po ústupe počiatočného záchvatu bolesť hlavy vráti, môže sa užiť jedna ďalšia dávka. Vyššie uvedené limity dávkovania sa majú dodržiavať.

- ak nedôjde k odpovedi: účinnosť druhej dávky na liečbu toho istého záchvatu, kedy začiatková dávka bola neúčinná, nebola overená v kontrolovaných štúdiách. Preto, ak pacient neodpovedá na prvú dávku, pri tom istom záchvate sa nemá užiť druhá dávka.

Klinické štúdie ukázali, že pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu jedného záchvatu, môžu stále odpovedať na liečbu pri nasledujúcich záchvatoch.

Niektorí pacienti majú užívať nižšiu (5 mg) dávku rizatriptánu, a to najmä nasledujúce skupiny pacientov:

- pacienti užívajúci propranolol. Medzi podaním rizatriptánu a propranololu sa má dodržať aspoň dvojhodinový interval (pozri časť 4.5).
- pacienti s miernou alebo stredne závažnou insuficienciou obličiek.
- pacienti s miernou až stredne závažnou insuficienciou pečene.

Interval medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne dve hodiny; počas 24 hodín sa nemajú užiť viac ako dve dávky.

Pacienti starší ako 65 rokov

Bezpečnosť a účinnosť rizatriptánu u pacientov starších ako 65 rokov sa systematicky nehodnotili.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rizatriptánu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov doteraz neboli stanovené.

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Vplyv jedla: Nástup účinku môže byť oneskorený, ak sa rizatriptán podáva v stave po jedle (pozri časť 5.2).

Orodispergovateľné tablety Rizatriptan Mylan sa nemusia užívať s tekutinou.

Orodispergovateľné tablety Rizatriptan Mylan sú balené v blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok. Pacientov je potrebné poučiť, aby blisterový obal otvorili odlúpnutím suchými rukami a orodispergovateľnú tabletu položili na jazyk, kde sa rozpustí a prehltnú sa spolu so slinami.

Orodispergovateľné tablety sa môžu používať v prípadoch, kedy nie sú k dispozícii tekutiny alebo v prípade vyhnutia sa nutkaniu na vracanie (nauzea) a vracaniu, ktoré môže sprevádzať užitie tablety spolu s tekutinou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).

Súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) alebo užívanie v priebehu dvoch týždňov po ukončení liečby inhibítorom MAO (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou insuficienciou pečene alebo obličiek.

Pacienti s predchádzajúcou cerebrovaskulárnou príhodou (CVA - cerebrovascular accident) alebo prechodným ischemickým atakom (TIA - transient ischemic attack).

Stredne závažná alebo závažná hypertenzia, alebo neliečená mierna hypertenzia.

Potvrdená choroba koronárnych artérií srdca, vrátane ischemickej choroby srdca (*angina pectoris*, infarkt myokardu v anamnéze alebo dokumentovaná tichá ischemia), prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca alebo Prinzmetalova angína.

Ochorenie periférnych ciev.

Súbežné používanie rizatriptánu a ergotamínu, ergotových derivátov (vrátane metysergidu) alebo iných agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorov (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rizatriptán sa má podávať len pacientom, u ktorých sa migréna jednoznačne diagnostikovala.

Rizatriptán sa nemá podávať pacientom s bazilárnou alebo hemiplegickou migrénou.

Rizatriptán sa nemá používať na liečbu „atypických“ bolestí hlavy, t.j. tých, ktoré môžu byť spojené s potenciálne závažnými zdravotnými stavmi (napr. cerebrovaskulárna príhoda, ruptúra aneuryzmy), pri ktorých môže byť cerebrovaskulárna vazokonstrikcia škodlivá.

Rizatriptán môže mať súvislosť s prechodnými príznakmi zahŕňajúcimi bolesti hrudníka a stuhnutosť, ktoré môžu byť intenzívne a môžu postihovať aj hrdlo (pozri časť 4.8). Ak tieto symptómy vedú k podozreniu na ischemickú chorobu srdca, nemá sa užiť ďalšia dávka a má sa vykonať náležité vyšetrenie.

Tak ako iné agonisty 5-HT_{1B/1D} receptorov, rizatriptán sa bez predchádzajúceho zhodnotenia nemá podávať pacientom s možným nerozpoznaným ochorením srdca alebo pacientom s rizikom koronárnej choroby srdca (CAD - coronary artery disease) [napr. pacienti s hypertenziou, diabetici, fajčiari alebo pacienti, ktorí dostávajú nikotínovú substitučnú liečbu, muži starší ako 40 rokov, ženy po menopauze, pacienti s blokádou ramienka a pacienti so silnou rodinnou anamnézou CAD]. Kardiologické vyšetrenia nemusia identifikovať každého pacienta, ktorý má ochorenie srdca, a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov bez základného kardiovaskulárneho ochorenia po podaní 5-HT₁ agonistov vyskytli závažné srdcové príhody. Pacientom, u ktorých sa zistí CAD, sa nemá podávať rizatriptán (pozri časť 4.3).

Podávanie agonistov 5-HT_{1B/1D} receptora sa spája s výskytom koronárneho vazospazmu.

V zriedkavých prípadoch sa pri použití agonistov 5-HT_{1B/1D} receptorov, vrátane rizatriptánu, zaznamenala ischemia alebo infarkt myokardu (pozri časť 4.8).

Iné agonisty 5-HT_{1B/1D} receptorov (napr. sumatriptán) sa nemajú užívať súbežne s rizatriptánom (pozri časť 4.5).

Po užití rizatriptánu sa odporúča počkať minimálne 6 hodín, kým sa podá liečivo ergotamínového typu (napr. ergotamín, dihydroergotamín alebo metysergid). Po podaní lieku s obsahom ergotamínu má uplynúť najmenej 24 hodín, kým sa podá rizatriptán. Aj keď sa v klinickej farmakologickej štúdií so 16 zdravými mužmi užívajúcimi rizatriptán perorálne a ergotamín parenterálne nepozoroval aditívny vazokonstrikčný účinok, tento aditívny účinok je teoreticky možný (pozri časť 4.3).

Po súbežnej liečbe triptánmi a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors) alebo inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI - serotonin noradrenaline reuptake inhibitors) sa zaznamenal serotonínový syndróm (vrátane zmien mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít). Tieto reakcie môžu byť závažné. Ak je súbežná liečba rizatriptánom a SSRI alebo SNRI klinicky opodstatnená, odporúča sa náležité sledovanie pacienta, a to najmä na začiatku liečby, pri zvyšovaní dávky alebo pri pridaní ďalšieho serotonergného liečiva (pozri časť 4.5).

Počas súbežného užívania triptánov (agonistov 5-HT_{1B/1D}) a rastlinných prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) môže byť výskyt nežiaducich účinkov častejší.

U pacientov liečených triptánmi, medzi ktoré patrí aj rizatriptán, sa môže objaviť angioedém (napr. edém tváre, opuch jazyka a edém hltanu). Ak sa objaví angioedém jazyka alebo hltana, pacient má byť pod lekárskej dohľadom, až kým príznaky nevymiznú. Liečba sa má okamžite ukončiť a nahradiť liekom z inej skupiny liečiv.

Ak sa rizatriptán podáva pacientom užívajúcim substráty CYP 2D6, je potrebné zvážiť možnosť interakcie (pozri časť 4.5).

Bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov (MOH - Medication Overuse Headache)

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek analgetika na bolesť hlavy môže bolesti hlavy zhoršiť. Ak k takejto situácii došlo alebo je na ňu podozrenie, lekár má pacientovi poradiť a liečba sa má ukončiť.

U pacientov s častými alebo dennými bolesťami hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy sa má zvážiť diagnóza bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (MOH).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje aspartám, ktorý je zdrojom fenylalanínu. Keď sa aspartám prijme perorálne, je hydrolyzovaný v gastrointestinálnom trakte. Jeden z hlavných produktov hydrolyzy je fenylalanín. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ergotamín, ergotové deriváty (vrátane metysergidu), iné agonisty 5-HT_{1B/1D} receptorov:

Súbežné podávanie rizatriptánu a ergotamínu, ergotových derivátov (vrátane metysergidu) alebo iných agonistov 5-HT_{1B/1D} receptora (napr. sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) zvyšuje riziko vazokonstrikcie koronárnych artérií a hypertenzných účinkov z dôvodu aditívneho účinku. Táto kombinácia je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Inhibitory monoaminoxidázy:

Rizatriptán sa metabolizuje hlavne prostredníctvom monoaminoxidázy podtypu A (MAO-A). Súbežné podávanie selektívneho reverzibilného inhibítora MAO-A viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií rizatriptánu a jeho aktívneho N-monodesmetyl metabolitu. Podobný alebo silnejší účinok sa očakáva pri podávaní neselektívnych reverzibilných inhibítorov MAO (napr. linezolid) a ireverzibilných inhibítorov MAO. Z dôvodu rizika vazokonstrikcie koronárnych artérií a hypertenzných epizód je podávanie rizatriptánu pacientom užívajúcim inhibitory MAO kontraindikované (pozri časť 4.3).

Betablokátory:

Súbežné užívanie propranololu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií rizatriptánu. Toto zvýšenie je s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobené interakciou medzi oboma liečivami na úrovni metabolizmu pri prvom prechode pečeňou („first pass“), keďže MAO-A zohráva úlohu v metabolizme rizatriptánu aj propranololu. Táto interakcia vedie k priemernému zvýšeniu AUC a C_{max} o 70-80 %. Pacienti užívajúci propranolol majú užívať rizatriptán v dávke 5 mg (pozri časť 4.2).

V štúdiách liekových interakcií nadolol ani metoprolol nemenili plazmatické koncentrácie rizatriptánu.

Selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)/inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI) a serotonínový syndróm:

Pri užívaní selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI) a triptánov sa zaznamenali prípady opisujúce pacientov so symptómami porovnateľnými so serotonínovým syndrómom (vrátane zmien mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) (pozri časť 4.4).

In vitro štúdie naznačujú, že rizatriptán inhibuje cytochróm P450 2D6 (CYP 2D6). Klinické údaje o interakciách nie sú k dispozícii. Pri podávaní rizatriptánu pacientom užívajúcim substráty CYP 2D6 sa má zvážiť možnosť interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť užívania rizatriptánu počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách nepreukazujú škodlivé účinky na embryonálny/fetálny vývin, alebo priebeh gravidity, pôrod a postnatálny vývin pri podávaní dávok, ktoré prevyšovali terapeutické dávky.

Nakoľko sa z reprodukčných a vývinových štúdií na zvieratách nedá vždy predpovedať účinok na človeka, Rizatriptan Mylan orodispergovateľné tablety sa majú užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch ukázali, že rizatriptán vo vysokej miere prestupuje do materského mlieka. Prechodné, veľmi malé zníženia hmotnosti mláďat pred odstavením dojčenia sa pozorovali len v prípade, ak systémová expozícia u matky vysoko presahovala maximálne expozičné hladiny pre ľudí. U ľudí neexistujú žiadne údaje.

Pri podávaní rizatriptánu dojčiacim ženám sa preto vyžaduje opatrnosť. Expozícia dojčťa sa má minimalizovať tým, že sa 24 hodín po liečbe nebude dojčiť.

Fertilita

Účinky na fertilitu u ľudí neboli skúmané. Štúdie na zvieratách odhalili pri plazmatických koncentráciách ďaleko prevyšujúcich terapeutické koncentrácie u ľudí (viac ako 500-krát) iba minimálny účinok na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov môže migréna alebo liečba orodispergovateľnými tabletami rizatriptánu spôsobiť somnolenciu. U niektorých pacientov užívajúcich rizatriptán sa tiež zaznamenali závraty. Preto majú pacienti počas záchvatu migrény a po podaní orodispergovateľných tabliet rizatriptánu zhodnotiť svoju schopnosť vykonávať zložitejšie úlohy.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Rizatriptán orodispergovateľné tablety sa hodnotili v kontrolovaných klinických štúdiách u viac ako 8 630 pacientov počas jedného roka. Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré sa hodnotili v klinických štúdiách, boli závrat, ospalosť a fyzická slabosť/únava. Nasledujúce nežiaduce účinky sa zaznamenali v klinických štúdiách a/alebo sa hlásili po uvedení lieku na trh:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Zriedkavé	reakcie z precitlivenosti, anafylaktické / anafylaktoidné reakcie
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	nespavosť
	Menej časté	dezorientácia, nervozita

Poruchy nervového systému	Časté	závraty, somnolencia, parestézia, bolesť hlavy, hypestézia, znížená mentálna bystrosť
	Menej časté	ataxia, vertigo, dysgeúzia / porucha chuti, triaška, synkopa
	Neznáme	záchvaty, serotonínový syndróm
Poruchy oka	Menej časté	rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	palpitácie
	Menej časté	arytmia, abnormality na EKG, tachykardia
	Zriedkavé	cerebrovaskulárna príhoda (väčšina týchto nežiaducich reakcií sa zaznamenala u pacientov s rizikovými faktormi predpovedajúcimi koronárne arteriálne ochorenia), bradykardia
	Neznáme	ischémia alebo infarkt myokardu (väčšina týchto nežiaducich reakcií sa zaznamenala u pacientov s rizikovými faktormi predpovedajúcimi koronárne arteriálne ochorenia),
Poruchy ciev	Menej časté	hypertenzia, návaly tepla/horúčavy
	Neznáme	ischémia periférnych ciev
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	neprijemný pocit v hltane (faryngálny dyskomfort)
	Menej časté	dyspnoe
	Zriedkavé	sipot
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea, sucho v ústach, vracanie, hnačka, dyspepsia
	Menej časté	smäd
	Neznáme	ischemická kolitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	sčervenanie
	Menej časté	pruritus, urtikária, angioedém (napr. tvárový edém, opuch jazyka, faryngeálny edém) (o angioedéme pozri tiež časť 4.4). , vyrážka, potenie
	Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	lokálne pocity ťažoby, bolesť krku, stuhnutosť
	Menej časté	lokálne pocity napätia, svalová slabosť, bolesť tváre, bolesť svalov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	fyzická slabosť/únava, bolesť v abdominálnej oblasti alebo bolesť hrudníka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Viac ako 300 dospelých pacientov celkovo dobre znášalo 40 mg rizatriptánu (podávaných buď ako jednorazová dávka alebo ako dve dávky s intervalom dvoch hodín medzi dávkami); najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s liekom boli závraty a somnolencia.

V klinickej farmakologickej štúdií s 12 jedincami užívajúcimi rizatriptán v celkovej kumulatívnej dávke 80 mg (podanej v priebehu štyroch hodín) sa u dvoch jedincov vyskytla synkopa a/alebo bradykardia. U jedného jedinca, ženy vo veku 29 rokov, došlo k vracaniu, bradykardii a závratom, čo začalo tri hodiny po užití celkovej dávky 80 mg rizatriptánu (podanej v priebehu dvoch hodín). AV blokáda III. stupňa reagujúca na atropín sa pozorovala hodinu po nástupe ďalších symptómov. U druhého jedinca, 25-ročného muža, došlo okamžite po bolestivej venepunkcii k prechodnému závratu, synkope, inkontinencii a 5-sekundovej systolickej pauze (na EKG monitore). K venepunkcii došlo dve hodiny po tom, ako tento muž dostal rizatriptán v celkovej dávke 80 mg (podanej počas 4 hodín).

Na základe farmakológie rizatriptánu sa po predávkovaní môže objaviť aj hypertenzia alebo iné závažnejšie kardiovaskulárne príznaky. Gastrointestinálna dekontaminácia (napr. výplach žalúdka a následné podanie živočíšneho uhlia) sa má zvážiť u pacientov s podozrením na predávkovanie rizatriptánom orodispergovateľnými tabletami. Klinické a elektrokardiografické sledovanie má pokračovať ešte najmenej 12 hodín, dokonca aj keď nie sú pozorované klinické príznaky.

Vplyv hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy na koncentráciu rizatriptánu v sére nie je známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, antimigreniká, selektívne agonisty serotonínu (5-HT₁); ATC kód: N02CC04

Mechanizmus účinku: selektívne agonisty serotonínu (5-HT_{1B/1D})

Rizatriptán sa viaže selektívne s vysokou afinitou na ľudské 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptory a má len slabý alebo žiadny účinok alebo farmakologickú aktivitu na 5-HT₂, 5-HT₃; alfa₁-, alfa₂- alebo beta-adrenergných; D₁, D₂ dopaminergných; histamínových H₁; muskarínových; alebo benzodiazepínových receptoroch.

Terapeutická aktivita rizatriptánu v liečbe migrenózneho bolesti hlavy sa môže pripisovať jeho agonistickým účinkom na 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptory na extracerebrálnych intrakraniálnych cievach, o ktorých sa predpokladá, že sú počas záchvatu dilatované, a na trigeminálnych senzoričných nervoch, ktoré ich inervujú. Aktivácia týchto 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptorov môže mať za následok konstrikcii intrakraniálnych ciev zapríčínujúcich bolesť a inhibíciu uvoľnenia neuropeptidov, čo vedie k redukcii zápalu senzitičných tkanív a zníženiu centrálného trigeminálneho prenosu bolestivých impulzov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Tablety

Účinnosť tabliet rizatriptánu v akútnej liečbe záchvatov migrény bola stanovená v štyroch multicentrických placebom kontrovaných štúdiách, do ktorých bolo zaradených viac ako 2 000 pacientov, ktorí užívali rizatriptán v dávke 5 mg alebo 10 mg počas jedného roka. K ústupu bolesti hlavy došlo už 30 minút po podaní a odpoveď na liečbu (t.j. zníženie stredne silnej alebo silnej bolesti hlavy na žiadnu alebo miernu bolesť) 2 hodiny po podaní bola 67-77 % po 10 mg tablete, 60-63 % po 5 mg tablete a 23-40 % po placebe. Hoci pacienti, ktorí nereagovali na prvú dávku tabliet rizatriptánu, nedostali v priebehu toho istého záchvatu ďalšiu dávku, zareagovali však na liečbu pri nasledujúcom záchvate. Rizatriptán znižoval funkčnú neschopnosť a zmiernoval nauzeu, fotofóbiu a fonofóbiu spojenú so záchvatmi migrény.

Rizatriptán ostáva účinný v liečbe menštruačnej migrény, t.j. migrény, ktorá sa vyskytuje v priebehu 3 dní pred nástupom alebo 3 dni po nástupe menštruácie.

Orodispergovateľné tablety

Účinnosť orodispergovateľných tabliet rizatriptánu v akútnej liečbe záchvatov migrény sa stanovila v dvoch multicentrických, randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, ktoré mali podobný dizajn ako klinické štúdie s tabletami rizatriptánu. V jednej štúdií (n= 311) nastala úľava do dvoch hodín po podaní u približne 66 % pacientov liečených orodispergovateľnými tabletami rizatriptánu v dávke 5 mg a 10 mg, v porovnaní so 47 % pacientov v skupine s placebom. Vo väčšej štúdií (n= 547) nastala úľava do dvoch hodín po podaní u 59 % pacientov liečených orodispergovateľnými tabletami rizatriptánu 5 mg a u 74 % pacientov liečených orodispergovateľnými tabletami rizatriptánu 10 mg, v porovnaní s 28 % v skupine s placebom. Orodispergovateľné tablety rizatriptánu tiež zmiernili slabosť, nauzeu, fotofóbiu a fonofóbiu, ktoré sprevádzali záchvaty migrény. V jednej z dvoch klinických štúdií sa pri dávke 10 mg pozoroval signifikantný účinok na ústup bolesti už 30 minút po podaní (pozri časť 5.2).

Na základe štúdií s perorálnymi tabletami je rizatriptán účinný v liečbe menštruačnej migrény, t.j. migrény, ktorá sa vyskytuje v priebehu 3 dní pred nástupom alebo po nástupe menštruácie.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (vo veku 12-17 rokov)

Účinnosť rizatriptánu u pediatrických pacientov (vo veku 12-17 rokov) bola vyhodnocovaná v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, štúdií s paralelnými skupinami pacientov (n=570). Populácia pacientov bola vybraná na základe chýbajúcej odpovede na liečbu NSAID a acetaminofénom. Pacientom s kvalifikujúcimi migrenóznymi bolesťami hlavy bolo na začiatku v priebehu 30 min od vypuknutia bolesti podané placebo alebo rizatriptán. Po 15 minútach od podania placebo bol jeden záchvat migrény liečený u subjektov nereagujúcich na placebo, rizatriptanom alebo placebom. Bola použitá dávkovacia schéma založená na telesnej hmotnosti, pacienti od 20 kg do < 40 kg dostali 5 mg rizatriptánu a pacienti od 40 kg dostali 10 mg rizatriptánu.

V tejto štúdií s obohatenou populáciou bol pozorovaný rozdiel 9 % medzi aktívnou liečbou a placebom pre primárny koncový ukazovateľ neprítomnosť bolesti (zníženie stredne silnej až silnej bolesti na stav bez bolesti) 2 hodiny po liečbe (31 % po rizatriptáne oproti 22 % pri placebe (p=0,025)). Nebol zistený žiaden významný rozdiel pri druhotnom koncovom ukazovateli zmiernenie bolesti (zníženie stredne silnej až silnej bolesti na miernu alebo žiadnu bolesť).

Deti (vo veku 6-11 rokov)

Účinnosť rizatriptánu bola v rovnakej placebom kontrolovanej klinickej štúdií vyhodnocovaná tiež u detských pacientov vo veku od 6 do 11 rokov (n=200). Percento pacientov, u ktorých sa dosiahlo odstránenie bolesti 2 hodiny po liečbe, nebolo štatisticky významne odlišné u pacientov ktorí dostávali rizatriptán 5 a 10 mg, v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (39,8 % oproti 30,4 %. p=0,269)

Orodispergovateľné tablety rizatriptánu umožňujú pacientom s migrénou liečbu ich záchvatov migrény bez potreby prehltania tekutín. Toto umožňuje pacientom rýchlejšie užitie ich lieku, napríklad keď tekutiny nie sú dostupné, a umožňuje vyhnúť sa možnému zhoršeniu gastrointestinálnych symptómov spôsobených prehltaním tekutín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rizatriptán sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje.

Tablety: Priemerná biologická dostupnosť po perorálnom podaní tabliet je približne 40-45 % a priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosahujú približne za 1-1,5 hodiny (t_{max}). Perorálne podanie tablety počas raňajok s vysokým obsahom tukov nemalo účinok na mieru absorpcie rizatriptánu, absorpcia však bola spomalená približne o 1 hodinu.

Orodispergovateľné tablety: Priemerná biologická dostupnosť po perorálnom podaní orodispergovateľných tabliet je približne 40-45% a priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosahujú približne za 1,58 hodiny (t_{max}).

V porovnaní s tabletami je čas, za ktorý sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia po perorálnom podaní rizatriptánu vo forme orodispergovateľných tabliet, oneskorený o 30-60 minút.

Vplyv jedla: Vplyv jedla na absorpciu rizatriptánu z orodispergovateľných tabliet sa neskúmal. Ak sa tablety rizatriptánu podávajú v stave najedenia (v nasýtenom stave), t_{max} je oneskorený približne o 1 hodinu. Ak sa orodispergovateľné tablety podávajú po jedle, môže dôjsť k ďalšiemu oneskoreniu absorpcie rizatriptánu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba rizatriptánu na plazmatické proteíny je nízka (14 %). Distribučný objem je približne 140 litrov u mužov a 110 litrov u žien.

Biotransformácia

Primárnou cestou metabolizmu rizatriptánu je oxidatívna deaminácia monoaminoxidázou A (MAO-A) na metabolit indolctovú kyselinu, ktorá nie je farmakologicky aktívna. V malej miere sa tvorí N-monodesmetyl-rizatriptán, metabolit s podobným účinkom na 5HT_{1B/1D} receptory ako má materská látka, neprispieva však významne k farmakodynamickému účinku rizatriptánu. Koncentrácia N-monodesmetyl-rizatriptánu v plazme je približne 14 % koncentrácie materskej zlúčeniny a eliminuje sa v rovnakom pomere. Medzi ďalšie menej významné metabolity patrí N-oxid, 6-hydroxy zlúčenina a sulfátový konjugát 6-hydroxy metabolitu. Ani jeden z týchto minoritných metabolitov nie je farmakologicky účinný. Po perorálnom podaní ¹⁴C-značeného rizatriptánu sa asi 17 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme pripisuje rizatriptánu.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávky v rozsahu 10-60 µg/kg sa hodnota AUC zvyšovala u mužov proporcionálne a u žien takmer proporcionálne. Po perorálnom podaní dávky v rozsahu 2,5-10 mg sa hodnota AUC zvyšovala takmer proporcionálne. Plazmatický polčas rozpadu rizatriptánu u mužov a žien je v priemere 2-3 hodiny. Plazmatický klírens rizatriptánu dosahuje v priemere asi 1 000-1 500 ml/min u mužov a asi 900-1 100 ml/min u žien; z toho asi 20-30 % predstavuje renálny klírens. Po perorálnom podaní ¹⁴C-značeného rizatriptánu sa asi 80 % rádioaktivity vylúči močom a asi 10 % dávky sa vylúči stolicou. To preukazuje, že metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami.

V súlade s jeho metabolizmom počas prvého prechodu pečeňou („first pass“) sa asi 14 % perorálnej dávky vylučuje močom ako nezmenený rizatriptán a 51 % sa vylúči vo forme metabolitu, kyseliny indolctovej. Nie viac ako 1 % sa vylúči močom ako aktívny N-monodesmetyl metabolit.

Ak sa rizatriptán podáva v súlade s maximálnym dávkovacím režimom, nedochádza ku kumulácii liečiva v plazme zo dňa na deň.

Charakteristiky u pacientov

Nasledujúce údaje sú založené na štúdiách s perorálnou tabletovou liekovou formou:

Pacienti so záchvatom migrény: Záchvat migrény neovplyvňuje farmakokinetiku rizatriptánu.

Pohlavie: Hodnota AUC rizatriptánu (10 mg perorálne) bola asi o 25 % nižšia u mužov ako u žien, C_{max} bola o 11 % nižšia a hodnota t_{max} bola približne rovnaká. Tento zjavný rozdiel vo farmakokinetike nemal žiadny klinický význam.

Starší ľudia: Plazmatické koncentrácie rizatriptánu pozorované u starších jedincov (vekové rozpätie od 65 do 77 rokov) po podaní tabliet boli podobné ako plazmatické koncentrácie pozorované u mladých dospelých.

Pediatrická populácia: U detí a dospelujúcich s migrénou vo veku od 6 do 17 rokov bola vykonaná farmakokinetická štúdia rizatriptánu (vo forme perorálneho lyofilizátu). Priemerná expozícia pozorovaná po podaní jednorazovej dávky 5 mg perorálneho lyofilizátu rizatriptánu pediatrickým pacientom s hmotnosťou 20-39 kg alebo 10 mg pediatrickým pacientom s hmotnosťou nad 40 kg bola v uvedenom poradí o 15 % nižšia alebo o 17 % vyššia ako expozícia pozorovaná po podaní jednotlivej dávky 10 mg perorálneho lyofilizátu rizatriptánu dospelým pacientom. Klinický význam týchto rozdielov je nejasný.

Porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5–6): Po perorálnom podaní tablety pacientom s poruchou funkcie pečene v dôsledku alkoholického cirhózy mierneho stupňa boli plazmatické koncentrácie rizatriptánu podobné ako u mladých mužov a žien. Signifikantné zvýšenie AUC (50 %) a C_{max} (25 %) sa pozorovalo u pacientov so stredne závažným stupňom poškodenia pečene (Childovo-Pughovo skóre 7). Farmakokinetika sa neštudovala u pacientov s Childovým-Pughovým skóre > 7 (závažné poškodenie funkcie pečene).

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-60 ml/min/1,73 m²) sa hodnota AUC rizatriptánu po podaní tabliet významne nelíšila od hodnôt AUC u zdravých jednotlivcov. U hemodialyzovaných pacientov (klírens kreatinínu < 10 ml/min/1,73 m²) bola hodnota AUC rizatriptánu približne 44 % vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Maximálna plazmatická koncentrácia rizatriptánu u pacientov so všetkými stupňami poškodenia funkcie obličiek bola podobná ako u zdravých jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný bezvodý
krospovidón (typ B)
krospovidón (typ A)
manitol
mikrokryštalická celulóza
galaktomanán gummy guar
stearát horečnatý
aspartám (E 951)
mentolová príchuť (obsahuje prírodnú príchuť, kukuričný maltodextrín, modifikovaný kukuričný škrob)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Orodispergovateľné tablety Rizatriptan Mylan 10 mg sú balené v OPA/Al/PVC blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok po 2 x 1, 3 x 1, 6 x 1, 12 x 1, 18 x 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

33/0157/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. augusta 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2021