

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rizatriptan STADA 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 14,53 mg ritsatriptaani-bentsosaattia, joka vastaa 10 mg ritsatriptaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, tasainen, viistoreunainen tabletti läpimitaltaan 10 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ennako-oirein tai ilman ennako-oireita ilmenevien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen akuutti hoito. Rizatriptan Stada -tabletteja ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 10 mg.

Annoksen uusiminen: Annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia; 24 tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi annosta.

- *Päänsärlyn uusiutuminen 24 tunnin kuluessa:* Jos ensimmäisen annoksen jälkeen ohimennyt päänsärky palaa, voidaan ottaa yksi lisäannos. Edellä mainitut annosrajat tulee huomioida.
- *Jos vastetta ei todeta:* Toisen annoksen tehokkuutta samaan kohtaukseen, johon ensimmäinen annos ei ole tehonnut, ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa. Näin ollen potilaan ei tule ottaa toista annosta kohtaukseen, johon ensimmäinen annoskaan ei ole tehonnut.

Kliinisten tutkimusten mukaan hoito voi tehota myöhemmissä kohtauksissa, vaikkei se olisi tehonnut yhdessä kohtauksessa.

Erityisryhmät

Joillekin potilaille tulee käyttää pienempää (5 mg:n) ritsatriptaaniannosta, erityisesti seuraavilla potilasryhmillä:

- propranololia käyttävät potilaat. Ritsatriptaaniin ja propranololin annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia. (Ks. kohta 4.5.)
- potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Annosten välin tulee olla vähintään kaksi tuntia; 24 tunnin aikana saa ottaa enintään kaksi annosta.

Yli 65-vuotiaat potilaat

Ritsatriptaatin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole järjestelmällisesti tutkittu.

Pediatriset potilaat: Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Ritsatriptaatin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kera. Niitä ei saa pureskella.

Ruoan vaikutus imeytymiseen: Ritsatriptaatin imeytyminen viivästyy noin tunnin otettaessa valmiste ruokailun yhteydessä. Siten vaikutuksen alku voi viivästyä, jos ritsatriptaanivalmiste otetaan ruoan kanssa. (Ks. kohta 5.2.)

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys ritsatriptaanille, mentolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samanaikainen monoamiinioksidiaasin (MAO) estäjien käyttö tai valmisteen käyttö kahden viikon sisällä MAO:n estäjän käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.5)
- ritsatriptaania ei pidä antaa potilaalle, jolla on vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- ritsatriptaania ei pidä antaa potilaalle, jolla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- keskivaikkea tai vaikea hypertensio tai hoitamaton lievä hypertensio
- tutkimuksin todettu sepelvaltimotauti, mukaan luettuina iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti tai tutkimuksin todettu oireeton iskemia), oireet tai merkit iskeemisestä sydänsairaudesta tai Prinzmetalin angina
- ääreisverenkierron häiriöt
- ritsatriptaatin samanaikainen käyttö ergotamiinin, ergotamiinin johdannaisen (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ritsatriptaania tulee antaa vain potilaille, joilla migreenidiagnoosi on varmistettu. Sitä ei pidä antaa potilaille, joilla on basilaarinen tai hemipleginen migreeni.

Ritsatriptaanilla ei pidä hoitaa "epätyypillistä" päänsärkyä eli päänsärkyä, joka saattaa olla yhteydessä mahdollisesti vakavaan sairauteen (esim. aivohalvaukseen tai aneurysman repeämään), jossa aivoverisuonten supistuminen voi olla haitallista.

Ritsatriptaani voi aiheuttaa ohimeneviä oireita kuten rintakipua ja puristavia tuntemuksia. Nämä oireet voivat olla voimakkaita ja tuntua myös kaulan alueella (ks. kohta 4.8). Jos näiden oireiden katsotaan olevan merkki iskeemisestä sydänsairaudesta, ei ritsatriptaania tule enää antaa ja potilaan tila on arvioitava asianmukaisesti.

Kuten ei muitakaan 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonisteja, myöskään ritsatriptaania ei tule antaa ilman ennakkotutkimuksia potilaille, joilla saattaa olla diagnosoimaton sydänsairaus tai potilaille, joilla on sepelvaltimotaudin vaara (esim. hypertonikot, diabeetikot, tupakoijat, nikotiinikorvaushoitoa käyttävät, yli 40-vuotiaat miehet, postmenopausaaliset naiset, potilaat, joilla on haarakatkos ja potilaat, joiden

suvussa on esiintynyt paljon sepelvaltimotautia). Ennakkotutkimukset eivät välttämättä paljasta kaikkia potilaita, joilla on sydänsairaus. Erittäin harvinaisissa tapauksissa on 5-HT₁-agonistien käytön yhteydessä esiintynyt vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole ollut sydänsairautta. Potilaille, joilla on tutkimuksin todettu sepelvaltimotauti, ei pidä antaa ritsatriptaania. (Ks. kohta 4.3.)

5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on esiintynyt sepelvaltimospasmeja. Sydänlihaskemiamia ja sydäninfarkteja on ilmoitettu esiintyneen harvoin 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien kuten ritsatriptaaniain käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Muita 5-HT_{1B/1D}-agonisteja (esim. sumatriptaania) ei pidä käyttää samanaikaisesti ritsatriptaaniain kanssa (ks. kohta 4.5).

Ritsatriptaaniannoksen jälkeen on suositeltavaa odottaa vähintään 6 tuntia ennen ergotamiini-tyyppisten lääkkeiden (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini tai metysergidi) ottamista. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen on pidettävä vähintään 24 tunnin tauko ennen ritsatriptaaniain ottamista. Vaikka kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa 16 terveelle miehelle annettiin suun kautta ritsatriptaania ja parenteraalisesti ergotamiinia, ei havaittu toisiaan vahvistavia vasospastisia vaikutuksia, tällaiset vaikutukset ovat teoriassa mahdollisia. (Ks. kohta 4.3.)

Serotoniinisyndroomaa (johon on liittynyt mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia) on raportoitu, kun triptaaneja on annettu samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI:t) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI:t) kanssa. Nämä reaktiot saattavat olla vaikeita. Jos ritsatriptaaniain käyttö yhdessä SSRI:n tai SNRI:n kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaita on syytä seurata tarkoin, erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jolloin annoksia nostetaan, tai jos hoitoon lisätään jokin muu serotonerginen lääkevalmiste (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, jos triptaaneja (5-HT_{1B/1D}-agonisteja) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Angioedeemaa (kuten kasvojen, kielen ja nielun turvotusta) voi esiintyä potilailla, jotka saavat triptaaneja, mm. ritsatriptaania. Jos kielen tai nielun angioedeemaa ilmaantuu, potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet ovat hävinneet. Hoito on lopetettava heti ja vaihdettava muuhun lääkeaineryhmään kuuluvaan lääkkeeseen.

Interaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon annettaessa ritsatriptaania potilaille, jotka saavat CYP 2D6-substraatteja (ks. kohta 4.5).

Särkylääkepäänsärky

Päänsärlyn hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai tällaista tilannetta epäillään, tulisi potilaan kääntyä lääkärin puoleen ja lääkitys tulisi keskeyttää.

Särkylääkepäänsärkyä voidaan epäillä potilailla, joilla on toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä säännöllisestä päänsärkylääkkeiden käytöstä huolimatta (tai johtuen).

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ergotamiini, ergotamiinin johdannaiset (mukaan lukien metysergidi), muut 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit:

Additiivisen vaikutuksen vuoksi ritsatriptaaniain käyttö yhdessä ergotamiinin, ergotamiinin johdannaisten (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien (esim.

sumatriptaani, tsolmitriptaani, naratriptaani) kanssa lisää sepelvaltimon supistumisvaaraa ja hypertension vaaraa. Siksi yhdistelmä on kontraindikoitu (ks. kohta 4.3).

Monoamiinioksidaasin estäjät:

Ritsatriptaani metaboloituu pääasiassa monoamiinioksidaasin alatyypin A:n (MAO-A:n) välityksellä. Ritsatriptaanin ja sen aktiivisen N-monodesmetyylimetaboliitin pitoisuus plasmassa lisääntyi, kun samanaikaisesti annettiin selektiivistä reversiibeliä MAO-A:n estäjää. Ei-selektiivisten reversiibelien (esim. linetsolidi) ja irreversiibelien MAO:n estäjien vaikutukset ovat oletettavasti samankaltaiset tai voimakkaammat. Sepelvaltimon supistumisvaaran ja hypertensiovaaran vuoksi ritsatriptaania ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä. (Ks. kohta 4.3.)

Beetasalpaajat:

Samanaikainen propranololin käyttö saattaa lisätä ritsatriptaanin pitoisuutta plasmassa. Lisäys johtuu todennäköisimmin ensikierron metaboliin interaktiosta näiden kahden lääkeaineen välillä, sillä MAO-A on osallisena sekä ritsatriptaanin että propranololin metaboliassa. Interaktio aiheuttaa keskimäärin 70-80 prosentin lisäyksen AUC- ja C_{max} -arvoissa. Propranololihoitoa saavilla potilailla tulee käyttää 5 mg:n ritsatriptaani-annosta. (Ks. kohta 4.2.)

Yhteisvaikutustutkimuksessa nadololi ja metoprololi eivät muuttaneet ritsatriptaanin pitoisuutta plasmassa.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja serotoniinisyndrooma:

Joissakin raporteissa on kuvattu potilaita, joilla on serotoniinisyndroomaan sopivia oireita (mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia) selektiivisen serotoniinin takaisinotonestäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjän (SNRI) ja triptaanien käytön seurauksena (ks. kohta 4.4).

In vitro-tutkimukset osoittavat, että ritsatriptaani estää sytokromia P450 2D6 (CYP 2D6). Kliinistä tietoa interaktioista ei ole saatavilla. Interaktioiden mahdollisuus on otettava huomioon annettaessa ritsatriptaania potilaille, jotka saavat CYP 2D6 -substraatteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa todettiin vain vähäisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen plasmapitoisuuksilla, jotka ylittävät huomattavasti terapeuttiset pitoisuudet ihmisillä (yli 500-kertaisesti).

Raskaus

Ritsatriptaanin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu ihmisillä. Eläinkokeissa ei ole todettu terapeuttisen tason ylittävillä annoksilla haitallisia vaikutuksia alkion tai sikiön kehitykseen, tiineyden kulkuun, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen eivät aina ennusta lääkkeen vaikutusta ihmiseen, ritsatriptaania tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ritsatriptaania erittyi runsaasti maitoon. Poikasilla todettiin ohimenevää, hyvin vähäistä painon laskua ainoastaan silloin, kun emon systeeminen altistus oli paljon suurempi kuin suurin altistus ihmisellä. Ihmistä koskevaa tutkimustietoa ei ole.

Varovaisuutta on näin ollen noudatettava annettaessa ritsatriptaania imettäville naisille. Lapsen altistus tulisi minimoida välttämällä imetystä 24 tunnin ajan ritsatriptaaniannoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Migreeni tai ritsatriptaanihoito saattaa aiheuttaa uneliaisuutta joillekin potilaille. Joillakin ritsatriptaania saaneilla potilailla on todettu myös huimausta. Potilaiden tulee tämän vuoksi arvioida kykynsä suorittaa monimutkaisia tehtäviä migreenikohtausten aikana sekä otettuaan ritsatriptaania.

4.8 Haittavaikutukset

Ritsatriptaania (tabletit sekä kylmäkuivatut tabletit) on tutkittu pisimmillään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 8630 aikuispotilaalla. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa todetuista haittavaikutuksista olivat huimaus, uneliaisuus sekä voimattomuus/väsymys.

Haittavaikutuksia, joita on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai raportoitu lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyysreaktio, anafylaksia/anafylaktoidinen reaktio

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: desorientaatio, unettomuus, hermostuneisuus

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesia, päänsärky, hypoestesia, tarkkaavaisuuden heikkeneminen, vapina

Melko harvinainen: ataksia, huimaus, makuhäiriöt/paha maku

Harvinainen: pyörtyminen

Tuntematon: kouristukset, serotoniinisyndrooma

Silmät

Melko harvinainen: näön hämärtyminen

Sydän

Yleinen: palpitaatio, takykardia

Melko harvinainen: rytmihäiriö, poikkeava EKG

Harvinainen: aivohalvaus (useimmiten näitä haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, joilla on sepelvaltimotautia ennustavia vaaratekijöitä), bradykardia

Tuntematon: sydänlihaskemia tai sydäninfarkti (useimmiten näitä haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla, joilla on sepelvaltimotautia ennustavia vaaratekijöitä)

Verisuonisto

Yleinen: kuumat aallot

Melko harvinainen: hypertensio

Tuntematon: perifeerinen vaskulaarinen iskemia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: nielun ärsytys, hengenahdistus

Harvinainen: vinkuva hengitys

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ripuli

Melko harvinainen: jano, ruoansulatushäiriöt

Tuntematon: iskeeminen koliitti

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: punastuminen, hikoilu

Melko harvinainen: kutina, nokkosihottuma, angioedeema (esim. kasvojen, kielen ja nielun turvotus) (angioedeema, ks. myös kohta 4.4), ihottuma

Tuntematon: toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: paikallinen painon tunne

Melko harvinainen: niskasärky, paikallinen puristuksen tunne, jäykkyys, lihasheikkous, kasvojen alueen kipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus/väsymys, vatsa- tai rintakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yli 300 aikuispotilaalle tehdyssä tutkimuksessa potilaat sietivät yleensä hyvin 40 mg ritsatriptaania (joka annettiin joko yhtenä annoksena tai kahtena annoksena kahden tunnin välein); huimaus ja uneliaisuus olivat yleisimmät lääkkeestä johtuneet haittavaikutukset.

Kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa 12 aikuiselle koehenkilölle annettiin ritsatriptaania siten, että kumulatiivinen kokonaisannos oli 80 mg (neljän tunnin kuluessa), kahdella koehenkilöllä todettiin pyörtyminen ja/tai bradykardia. Näistä toisella, joka oli 29-vuotias nainen, alkoi ilmetä oksentelua, bradykardiaa ja huimausta kolme tuntia sen jälkeen, kun hän oli saanut yhteensä 80 mg ritsatriptaania (kahden tunnin kuluessa). Tunnin kuluttua näiden oireiden alkamisesta hänellä todettiin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, joka korjaantui atropiinilla. Toisella koehenkilöllä, joka oli 25-vuotias mies, ilmeni ohimenevää huimausta, pyörtyminen, inkontinenssi ja viiden sekunnin systoleväli (EKG-monitorissa) välittömästi kivuliaan laskimoverinäytteen oton jälkeen. Laskimoverinäyte otettiin kaksi tuntia sen jälkeen, kun koehenkilö oli saanut yhteensä 80 mg ritsatriptaania (neljän tunnin kuluessa).

Tämän lisäksi ritsatriptaanin farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattaa yliannostuksen jälkeen ilmetä verenpaineen nousua tai muita tätä vakavampia sydän- tai verisuonioireita. Potilailla, joilla epäillään ritsatriptaaniyliannostusta, tulee harkita maha-suolikanavan dekontaminointia (esim. mahahuuhtelua ja sen jälkeen aktiivihillen antoa). Potilaan kliinistä tilaa ja EKG-käyrää tulee seurata vähintään 12 tuntia, vaikka kliinisiä oireita ei olisi havaittavissa.

Hemo- ja peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin ritsatriptaanipitoisuuteen ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02C C04.

Ritsatriptaani sitoutuu selektiivisesti ja suurella affiniteetilla ihmisen 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreihin. Sillä on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta tai farmakologista aktiivisuutta 5-HT₂- ja 5-HT₃-reseptoreihin, adrenergisiin alfa₁-, alfa₂- ja beetareseptoreihin, dopaminergisiin D₁- ja D₂-reseptoreihin, histaminergisiin H₁-reseptoreihin, muskariinireseptoreihin tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Ritsatriptaanin terapeuttinen vaikutus migreenipäänsäryn hoidossa johtunee sen 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoriagonistivaikutuksista kallonsisäisiin aivojen pinnalla kulkeviin verisuoniin, joiden ajatellaan laajenevan kohtauksen aikana, ja niitä hermottavaan trigeminushermoon. Näiden 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreiden aktivaatio voi aiheuttaa supistuksen kipua tuottavissa kallonsisäisissä verisuonissa, estää neuropeptidien vapautumista vähentäen tulehdusreaktiota tuntoa aistivissa kudoksissa ja vähentää trigeminuksen välittämän kipuaistimuksen kulkua keskushermostoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset

Ritsatriptaanitablettien teho migreenikohtausten välittömässä hoidossa on osoitettu neljässä plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa yli 2000 potilasta sai 5 tai 10 mg ritsatriptaania pisimmillään yhden vuoden ajan. Päänsärky helpottui jopa jo 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ja kahden tunnin kuluttua vaikutus (ts. kohtalaisen tai vaikean päänsäryn muuttuminen lieväksi tai päänsäryn lakkaaminen) oli todettavissa 67–77 prosentilla 10 mg:n tabletin ottaneista potilaista, 60–63 prosentilla 5 mg:n tabletin ottaneista potilaista ja 23–40 prosentilla plasebotabletin ottaneista potilaista.

Vaikka potilaille, joilla ei todettu vaikutusta ensimmäisellä annoksella ritsatriptaania, ei annettu uutta annosta samaan kohtaukseen, useimmilla näistä potilaista myöhempään kohtaukseen annetulla hoidolla oli vaikutus. Ritsatriptaani vähensi migreenikohtausten yhteydessä esiintyvää toimintakyvyttömyyttä, pahoinvointia ja herkkyyttä valolle ja äänille.

Ritsatriptaani on tehokas kuukautisiin liittyvän eli kolmen päivän aikana ennen tai jälkeen kuukautisten alkua ilmenevän migreenin hoidossa.

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Kylmäkuivattujen ritsatriptaanitablettien tehoa arvioitiin lapsipotilaiden (12–17-vuotiaiden) hoidossa rinnakkaisryhmillä tehdyssä satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (n = 570). Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joiden aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja parasetamolilla oli osoittautunut tehottomaksi. Potilaille, joilla oli migreeniksi luokiteltava päänsärky, annettiin ensin plaseboa tai ritsatriptaania 30 minuutin kuluessa päänsäryn alkamisesta. Ellei 15 minuuttia kestäneen plasebojakson (*run-in*) aikana havaittu vastetta, potilaalle annettiin joko plaseboa tai ritsatriptaania yhden migreenikohtauksen hoitoon. Painonmukaista annostusta noudattaen 20 - < 40 kg painaville potilaille annettiin 5 mg ritsatriptaania ja ≥ 40 kg painaville potilaille 10 mg ritsatriptaania.

Tässä rajatun potilasjoukon (*enriched population*) tutkimuksessa ensisijaisessa tehoa mittaavassa päätetapahtumassa, joka oli kivuttomuus kahden tunnin kuluttua hoidosta (kohtalaisen tai vaikean päänsäryn lakkaaminen), vaikuttavan lääkeshoidon ja plasebon ero oli 9 % (ritsatriptaani 31 % ja plasebo 22 % (p = 0,025)). Toissijaisessa päätetapahtumassa eli kivun lievittymisessä (kohtalaisen tai vaikean päänsäryn muuttuminen lieväksi tai lakkaaminen) ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa.

Lapset (6–11-vuotiaat)

Samassa migreenin akuutin hoidon plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin kylmäkuivattujen ritsatriptaanitablettien tehoa myös 6–11-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa (n = 200). Kivuttomien potilaiden osuudessa kahden tunnin kuluttua hoidosta ei ollut tilastollisesti

merkittävä eroa 5 mg:n ja 10 mg:n kylmäkuivattuja ritsatriptaanitabletteja saaneen ryhmän (39,8 %) ja plaseboryhmän välillä (30,4 %, $p = 0,269$).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ritsatriptaanitablettien käytöstä migreenin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu ritsatriptaani imeytyy nopeasti ja täydellisesti.

Suun kautta annetun tabletin biologinen hyötyosuus on noin 40–45 %, ja keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin 1-1,5 tunnissa (T_{\max}). Tutkimuksissa tabletin ottaminen suun kautta rasvaisen aamiaisen yhteydessä ei vaikuttanut ritsatriptaanin imeytymisen määrään, mutta imeytyminen viivästyí noin tunnin.

Jakautuminen

Ritsatriptaani sitoutuu vähäisessä määrin (14 %) plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus on miehillä noin 140 litraa ja naisilla 110 litraa.

Biotransformaatio

Ritsatriptaani metaboloituu ensisijaisesti monoamiinioksidaasi-A:n (MAO-A:n) avulla oksidatiivisen deaminaation kautta indolietikkahappometaboliitiksi, joka ei ole farmakologisesti aktiivinen. Vähäisessä määrin muodostuu N- monodesmetyyliritsatriptaania, jolla on samanlainen vaikutus 5-HT_{1B/1D}-reseptoreihin kuin muuttumattomalla ritsatriptaanilla, mutta sen osuus ritsatriptaanin farmakodynaamisesta aktiivisuudesta ei ole merkittävä. N- monodesmetyyliritsatriptaanin pitoisuus plasmassa on noin 14 % muuttumattoman ritsatriptaanin pitoisuudesta, ja se poistuu elimistöstä samalla nopeudella. Muita, vähäisempiä metaboliitteja ovat N-oksidiimmetaboliitti, 6-hydroksimetaboliitti ja 6-hydroksimetaboliitin sulfaattikonjugaatti. Mikään näistä metaboliiteista ei ole farmakologisesti aktiivinen. Kun ¹⁴C-leimattua ritsatriptaania annetaan suun kautta, ritsatriptaanin osuus plasman radioaktiivisuudesta on 17 %.

Eliminaatio

Kun ritsatriptaania annetaan laskimoon, AUC-arvo kasvaa miehillä annoksen mukaan ja naisilla lähes annoksen mukaan annosalueella 10–60 mikrog/kg. Kun ritsatriptaania annetaan suun kautta, AUC-arvo kasvaa lähes annoksen mukaan annosalueella 2,5–10 mg. Ritsatriptaanin puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 2-3 tuntia sekä miehillä että naisilla. Ritsatriptaanin plasmapuhdistuma on keskimäärin noin 1000–1500 ml/min miehillä ja noin 900–1100 ml/min naisilla; munuaispuhdistuman osuus tästä on noin 20-30 %. Suun kautta annetun ¹⁴C-leimatun ritsatriptaaniannoksen radioaktiivisuudesta noin 80 % erittyy virtsaan ja noin 10 % ulosteisiin. Tämä osoittaa metaboliittien erittyvän pääasiassa munuaisten kautta.

Ritsatriptaanin ensikierron metabolian mukaisesti noin 14 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana ritsatriptaanina ja 51 % indolietikkahappometaboliittina. Vain 1 % erittyy virtsan mukana aktiivisena N- monodesmetyylimetaboliittina.

Käytettäessä ritsatriptaania päivittäin suositeltuina enimmäisannoksina lääkeaine ei kumuloidu plasmaan.

Farmakokinetiikka eri potilasryhmillä

Potilaat, joilla on migreenikohtaus: Migreenikohtaus ei vaikuta ritsatriptaanin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli: Tutkimuksissa ritsatriptaanin (10 mg suun kautta) AUC-arvo oli miehillä noin 25 % pienempi kuin naisilla, C_{\max} oli 11 % pienempi, ja T_{\max} oli suunnilleen sama. Todetulla farmakokineettisellä erolla ei ollut kliinistä merkitystä.

Ikääntyneet potilaat: Plasman ritsatriptaaniipitoisuudet ikääntyneillä potilailla (ikä 65 - 77 vuotta) olivat samaa luokkaa kuin nuorilla aikuisilla.

Pediatriset potilaat: Ritsatriptaatin farmakokinetiikkaa (kylmäkuivattuina tabletteina) tutkittiin 6–17-vuotiailla migreeniä sairastavilla lapsipotilailla. Kun 20–39 kg painaville lapsipotilaille annettiin 5 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, keskimääräinen lääkeainealtistus oli 15 % pienempi kuin aikuisilla, jotka saivat 10 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, ja kun ≥ 40 kg painaville lapsipotilaille annettiin 10 mg ritsatriptaania kerta-annoksena kylmäkuivattuina tabletteina, keskimääräinen altistus oli 17 % suurempi kuin saman annoksen saaneilla aikuisilla. Näiden erojen kliininen merkitys on epäselvä.

Maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -pistemäärä 5-6): Kun ritsatriptaanitabletteja annettiin suun kautta potilaille, joilla oli alkoholin aiheuttamasta lievästä maksakirroosista johtuva maksan vajaatoiminta, plasman ritsatriptaaniipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin nuorilla mies- ja naispuolisilla koehenkilöillä. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -pistemäärä 7) sairastavilla potilailla todettiin merkitsevä AUC-arvon lisäys (50 %) ja C_{max} -arvon lisäys (25 %). Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden Child-Pugh pistemäärä on yli 7 (vaikea maksan vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta: Ritsatriptaatin AUC-arvo ei ollut merkitsevästi erilainen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–60 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ja terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysipotilailla (kreatiniinipuhdistuma <10 ml/min/1,73 m²) ritsatriptaatin AUC-arvo oli noin 44 % suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ritsatriptaatin huippupitoisuus plasmassa oli vajaatoiminnan asteesta riippumatta samaa luokkaa kuin terveillä koehenkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä toksisuustutkimuksissa toistetuilla annoksilla, genotoksisuus-, karsinogeenisuus-, lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa, farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa, farmakokineettisissä tutkimuksissa ja metaboliatutkimuksissa ei ole todettu seikkoja, joiden mukaan valmiste aiheuttaisi vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Maltodekstriini
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni, tyyppi A
Sakkariinatrium
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Mentolin makuaine (maltodekstriini, luonnollinen mentoli, modifioitu maissitärkkelys)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 2, 3, 6, 12 ja 18 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28531

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.06.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.05.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rizatriptan STADA 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 10 mg tablett innehåller 14,53 mg rizatriptanbensoat motsvarande 10 mg rizatriptan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Runda, platta vita till benvita tabletter, diameter 10 mm med avfasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura.
Rizatriptan Stada bör inte användas profylaktiskt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos är 10 mg.

Upprepad dos: Det bör gå minst två timmar mellan dosintagen. Högst 2 doser får tas under ett dygn.

- *Om huvudvärken återkommer inom 24 timmar:* om huvudvärken återkommer efter att attacken har lindrats kan en till dos tas. Doseringsbegränsningarna ovan ska iakttas.
- *Vid utebliven effekt:* effekten av en andra dos för behandling av samma attack, när första dosen inte gav effekt har inte undersökts i kontrollerade studier. Om patienten inte svarar på första dosen bör därför inte en andra dos tas under samma attack.

Kliniska studier har visat att patienter som inte svarar på behandling vid en attack ändå har god chans att svara på behandling av efterföljande attacker.

Särskilda patientgrupper

Vissa patienter bör få den lägre rizatriptandosen (5 mg), särskilt följande patientgrupper:

- patienter som behandlas med propranolol. Intag av rizatriptan och propranolol bör separeras med minst 2 timmar (se avsnitt 4.5).
- patienter med mild till måttlig njurinsufficiens.
- patienter med mild till måttlig leverinsufficiens.

Doserna bör ges med minst 2 timmars mellanrum, högst två doser bör tas under ett dygn.

Patienter över 65 år

Säkerheten och effekten av rizatriptan hos patienter över 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Pediatrika patienter: Barn och ungdomar (under 18 år)

Säkerhet och effekt för rizatriptan hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska. De får inte tuggas.

Effekten av mat på absorption: Absorptionen av rizatriptan fördröjs ungefär en timme när det ges tillsammans med föda. Effekten kan därför inträda senare när rizatriptan ges efter intag av föda (se även avsnitt 5.2, absorption).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot rizatriptan, mentol eller mot något av övriga hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller användning inom två veckor efter det att behandling med MAO-hämmare har avslutats (se avsnitt 4.5)
- Rizatriptan är kontraindicerat hos patienter med svår lever- eller svår njurinsufficiens.
- Rizatriptan är kontraindicerat hos patienter med tidigare cerebrovaskulär händelse eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).
- Medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni
- Fastställd kranskärslsjukdom inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, tidigare hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi), tecken eller symtom på ischemisk hjärtsjukdom eller Prinzmetals angina
- Perifer kärlsjukdom
- Samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) eller andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Rizatriptan ska endast ges till patienter hos vilka en klar migrändiagnos har fastställts. Det ska inte ges till patienter med basilarismigrän eller hemiplegisk migrän.

Rizatriptan bör inte användas för att behandla ”atypisk” huvudvärk. Det vill säga huvudvärk som kan vara förknippad med potentiellt allvarliga medicinska tillstånd (t.ex. cerebrovaskulär händelse, aneurysmruptur) där cerebrovaskulär vasokonstriktion kan vara skadlig.

Rizatriptanintag kan vara förknippat med övergående symtom såsom bröstsmärtor och åtstrammingskänsla som kan vara intensiv och även inkludera halsen (se avsnitt 4.8). När man misstänker att sådana symtom tyder på ischemisk hjärtsjukdom bör ingen ytterligare dos tas utan lämplig utredning bör genomföras.

Rizatriptan bör, i likhet med andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister, inte ges utan att en klinisk bedömning genomförs till patienter där tidigare icke känd hjärtsjukdom är sannolik eller till patienter med förhöjd risk för kranskärslsjukdom (t.ex. patienter med hypertoni, diabetiker, rökare eller användare av nikotinersättningsmedel, män över 40 år, postmenopausala kvinnor, patienter med grenblock samt patienter med uttalad hereditär för kranskärslsjukdom). Det är inte säkert att alla patienter med hjärtsjukdom upptäcks vid hjärtundersökning och i väldigt sällsynta fall har allvarliga hjärtbiverkningar uppkommit hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom när de har fått 5-HT₁-agonister. Rizatriptan ska inte ges till patienter med fastställd kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.3).

5-HT_{1B/D}-receptoragonister har förknippats med koronar vasospasm. I sällsynta fall har myokardischemi eller hjärtinfarkt rapporterats vid användning av 5-HT_{1B/D}-receptoragonister inklusive rizatriptan (se avsnitt 4.8).

Andra 5-HT_{1B/D} receptoragonister (t.ex. sumatriptan) ska inte ges samtidigt med rizatriptan (se avsnitt 4.5).

Efter rizatriptananvändning bör det gå minst 6 timmar innan läkemedel av ergotamintyp ges (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin eller metysergid). Efter att ergotamininnehållande medel har administrerats bör det gå 24 timmar innan rizatriptan ges. Även om additiva vasospastiska effekter inte observerades i en klinisk farmakologisk studie där 16 friska män fick rizatriptan peroralt och ergotamin parenteralt är sådana additiva effekter teoretiskt möjliga (se avsnitt 4.3).

Serotonergt syndrom (innefattande förändrad sinnesstämning, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Dessa reaktioner kan vara allvarliga. Om samtidig behandling med rizatriptan och en SSRI eller SNRI är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig övervakning av patienten framför allt under behandlingsstart, vid dosökning eller vid tillägg av ett annat serotonergt läkemedel (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av triptaner (5-HT_{1B/D}-agonister) och naturmedel innehållande Johannesört (*Hypericum Perforatum*) kan biverkningar vara vanligare.

Angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga eller svalgödem) kan förekomma hos patienter som behandlas med triptaner, inklusive rizatriptan. Om angioödem i tunga eller svalg uppträder bör patienten ställas under medicinsk bevakning tills symtomen har försvunnit. Behandlingen bör genast sättas ut och erättas av ett medel där den aktiva substansen tillhör en annan läkemedelsgrupp.

Risken för interaktion bör övervägas när rizatriptan ges till patienter som tar läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

Huvudvärk vid överanvändning av läkemedel

Användning av smärtstillande läkemedel mot huvudvärk under för lång tid kan förvärra huvudvärken. Om detta sker eller misstänks bör läkare rådfrågas och behandlingen bör avbrytas. Hos patienter som har ofta återkommande eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk bör man misstänka överanvändningshuvudvärk.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) och andra 5-HT_{1B/D}-receptoragonister:

På grund av additiv effekt ökar samtidig användning av rizatriptan och ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) eller andra 5-HT_{1B/D}-receptoragonister (t.ex. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) risken för vasokonstriktion i kranskärlet och hypertensiva effekter. Denna kombination är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Monoaminoxidashämmare:

Rizatriptan metaboliseras huvudsakligen via monoaminoxidas subtyp A (MAO-A).

Plasmakoncentrationerna för rizatriptan och dess aktiva N-desmetylm metabolit var förhöjda vid samtidig tillförelse av en selektiv reversibel MAO-A-hämmare. Liknande eller större effekter förväntas för icke-selektiva reversibla (t.ex. linezolid) och irreversibla MAO-hämmare. På grund av risken för

vasokonstriktion av koronarartärerna och hypertensiva tillstånd är rizatriptanadministrering kontraindicerad hos patienter som tar MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Betablockerare:

Plasmakoncentrationerna av rizatriptan kan öka vid samtidig administrering av propanolol. Denna ökning beror troligen på interaktion mellan de båda aktiva substanserna i samband med förstapassagemetabolismen eftersom MAO-A bidrar till metaboliseringen av både rizatriptan och propanolol. Denna interaktion leder till ökning i AUC och C_{max} på i genomsnitt 70 – 80 %. Till patienter som tar propanolol bör Rizatriptan Stada ges i dosen 5 mg (se avsnitt 4.2).

I en interaktionsstudie påverkade inte nadolol och metoprolol plasmakoncentrationerna för rizatriptan.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonergt syndrom:

Fall har rapporterats där patienter beskrivs med symtom som skulle kunna vara serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har använts tillsammans med triptaner (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier tyder på att rizatriptan hämmar cytokrom P450 2D6 (CYP 2D6). Kliniska interaktionsdata finns ej tillgängliga. Interaktionsrisken bör övervägas om rizatriptan ges till patienter som använder CYP 2D6-substrat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Effekter på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier kunde endast visa minimala effekter avseende fertilitet vid plasmakoncentrationer vida överstigande terapeutiska koncentrationer i människa (mer än 500-faldig).

Graviditet

Säkerheten för rizatriptan vid användning under graviditet har ej fastställts. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter med avseende på embryonal- eller fosterutveckling, dräktighetsförloppet, förlossning eller postnatal utveckling.

Eftersom resultaten från reproduktions- och utvecklingsstudier på djur inte alltid är överförbara till människa bör rizatriptan endast användas under graviditet om ett klart behov föreligger.

Amning

Studier på råttor påvisade en mycket hög överföring av rizatriptan i mjölk. Mycket små, övergående minskningar i kroppsvikt sågs hos diande råttungar när modern exponerades för systemiska doser betydligt högre än den maximala exponeringsnivån hos människa. Humandata finns inte.

Försiktighet bör därför iakttas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering bör minimeras genom att amning undviks i 24 timmar efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Migrän eller behandling med rizatriptan kan orsaka somnolens hos vissa patienter. Yrsel har också rapporterats hos några patienter som hade fått rizatriptan. Patienterna bör därför själva ta ställning till sin förmåga att utföra komplexa uppgifter både under migränattacker och efter intag av rizatriptan.

4.8 Biverkningar

Rizatriptan (i tablett- eller frystorkad tablettformulering) har studerats hos 8 630 vuxna patienter under

upp till ett år i kontrollerade kliniska studier. De vanligaste biverkningarna utvärderade i kliniska studier var yrsel, somnolens och asteni/trötthet.

Följande biverkningar har utvärderats i kliniska studier och/eller rapporterats efter godkännandet: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighetsreaktion, anafylaxi/anafylaktoid reaktion.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: desorientering, sömnlöshet, nervositet.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, somnolens, parestesi, huvudvärk, hypestesi, nedsatt mental skärpa, tremor.

Mindre vanliga: ataxi, vertigo, dysgeusi/dålig smak i munnen.

Sällsynta: syncope.

Ingen känd frekvens: kramp, serotonergt syndrom.

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Hjärtat

Vanliga: palpitation, takykardi.

Mindre vanliga: arytmier, EKG-avvikelser

Sällsynta: cerebrovaskulär händelse (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för koronar kärlsjukdom), bradykardi.

Ingen känd frekvens: myokardis kemi eller hjärtinfarkt (de flesta av dessa biverkningar har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för koronar kärlsjukdom).

Blodkärl

Vanliga: värmevallningar.

Mindre vanliga: hypertoni.

Ingen känd frekvens: perifer vaskulär ischemi.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: svalgbesvär, dyspné.

Sällsynta: väsande andning.

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, muntorrhet, kräkningar, diarré.

Mindre vanliga: törst, dyspepsi.

Ingen känd frekvens: ischemisk kolit.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: rodnad, svettning.

Mindre vanliga: klåda, urtikaria, angioödem (t.ex. ansiktsödem, svullen tunga, svalgödem) (avseende angioödem se även avsnitt 4.4), hudutslag.

Ingen känd frekvens: toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: lokal tyngdkänsla.

Mindre vanliga: nacksmärta, lokal åtstrammingskänsla, stelhet, muskelsvaghet, ansiktssmärta, myalgi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Asteni/trötthet, buk- eller bröstsmärtor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rizatriptan 40 mg (tillfört antingen som en engångsdos eller som två doser med 2 timmars intervall) tolererades vanligen väl hos mer än 300 vuxna patienter; yrsel och somnolens var de vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna.

I en klinisk farmakologisk studie där 12 vuxna individer fick rizatriptan, till en total kumulativ dos på 80 mg (given inom fyra timmar), upplevde två av dem synkope och/eller bradykardi. En försöksperson, en 29-årig kvinna, fick kräkningar, bradykardi och yrsel, som uppkom tre timmar efter det att hon fått totalt 80 mg rizatriptan (givet över två timmar). AV-block III, som svarade på atropin, observerades en timme efter att de andra symtomen uppträdde. Den andra personen, en 25-årig man, upplevde övergående yrsel, synkope, inkontinens samt en 5 sekunder lång systolisk paus (enligt EKG) omedelbart efter en smärtsam venpunktion. Venpunktionen inträffade två timmar efter det att mannen fått totalt 80 mg rizatriptan (givet över fyra timmar).

Baserat på de farmakologiska egenskaperna hos rizatriptan kan dessutom hypertoni eller andra, allvarigare kardiovaskulära symtom uppstå efter överdosering. Gastrointestinal tömning (såsom ventrikeltömning följt av aktivt kol) bör övervägas hos patienter när man misstänker en överdos med rizatriptan. Klinisk övervakning av patienten samt EKG-monitorering bör fortsätta under åtminstone 12 timmar, även om kliniska symtom ej observeras.

Effekterna av hemo- eller peritonealdialys på plasmakoncentrationerna av rizatriptan är okända.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid migrän, selektiva serotonin (5-HT)₁-receptoragonister
ATC-kod N02C C04

Rizatriptan binder selektivt och med hög affinitet, till 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer och har liten eller ingen effekt eller farmakologisk aktivitet på 5-HT₂-, 5-HT₃-, adrenerga alfa₁-, alfa₂- eller beta-, dopaminergera D₁-, D₂-, histaminergera H₁-, muskarina eller benzodiazepinreceptorer.

Den terapeutiska effekten av rizatriptan vid behandling av migränhuvudvärk kan eventuellt hänföras till dess agonistiska effekt på 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer vid de extracerebrala intrakraniella blodkärl som man tror dilateras under en attack och vid de sensoriska trigeminusnervbanor som innerverar dem. Aktivering av dessa 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D}-receptorer kan eventuellt leda till konstriktion av smärtgenererande intrakraniella blodkärl och hämning av frisättandet av neuropeptider, vilket i sin tur ger minskad inflammation i känsliga vävnader samt minskad central smärtsignalöverföring via

trigeminus.

Farmakodynamisk effekt

Vuxna

Effekten av rizatriptan för akut behandling av migränattacker fastställdes i fyra placebokontrollerade multicenterstudier, vilka inkluderade över 2000 patienter som fick rizatriptan 5 eller 10 mg i upp till ett år. Lindring av huvudvärken inträffade redan efter 30 minuter efter intag och effektsvaret (dvs. reduktion av måttlig till svår huvudvärk till ingen eller mild värk) 2 timmar efter behandling var 67 – 77 % med 10 mg tablett, 60 – 63 % med 5 mg tablett och 23 – 40 % med placebo.

Även om patienter som inte svarade på rizatriptan initialt, ej fick ytterligare dos under samma attack, är det fortfarande troligt att patienten svarar på behandling under en efterföljande attack. Rizatriptan reducerade funktionsnedsättningen och lindrade illamående, fotofobi och fonofobi förknippade med migränanfall.

Rizatriptan har även effekt vid menstruell migrän, dvs. migrän som inträffar inom tre dagar före eller efter menstruationens början.

Ungdomar (12-17 år)

Effekten av rizatriptan frystorkade tabletter utvärderades hos pediatrika patienter (12-17 år) i en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie med parallella grupper (n=570). Kravet var att patientgruppen historiskt skulle vara "non-responsive" till behandling med NSAID och paracetamol. Patienter med kvalificerande migränhuvudvärk fick initialt placebo eller rizatriptan inom 30 minuter efter symtomdebut. Individer som inte svarade på placebo efter den 15 minuter långa placebo run-in-perioden behandlade sedan en migränattack med placebo eller rizatriptan. En viktbaserad doseringsstrategi användes, där patienter som vägde 20 till <40 kg erhöll 5 mg rizatriptan och patienter som vägde ≥ 40 kg erhöll 10 mg rizatriptan.

I denna berikade populationsstudie observerades en skillnad på 9 % mellan aktiv behandling och placebo för det primära effektmåttet smärtfrihet (minskning från måttlig eller svår smärta till ingen smärta) 2 timmar efter behandling (31 % för rizatriptan jämfört med 22 % för placebo ($p=0,025$)). Ingen signifikant skillnad förelåg för det sekundära effektmåttet smärtlindring (minskning från måttlig eller svår smärta till lindrig eller ingen smärta).

Barn (6-11 år)

Effekten av rizatriptan frystorkade tabletter utvärderades hos pediatrika patienter 6 till 11 år i samma placebokontrollerade akutstudie (n=200). Den procentuella andelen patienter som uppnådde smärtfrihet 2 timmar efter behandling skiljde sig inte statistiskt signifikant mellan patienter som fick rizatriptan frystorkad tablett 5 mg och 10 mg jämfört med de som fick placebo (39,8 % jämfört med 30,4 %, $p=0,269$).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för rizatriptan för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av migrän (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rizatriptan absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering.

Den orala biotillgängligheten är i medeltal cirka 40 – 45 % och medelvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) nåddes efter cirka 1 – 1,5 timme (T_{max}). Administrering av en oral tablett dos tillsammans med frukost med hög fetthalt påverkade inte absorptionsgraden av rizatriptan, men absorptionen fördröjdes med cirka 1 timme.

Distribution

Rizatriptan binder minimalt (14 %) till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 140 liter för män och 110 liter för kvinnor.

Metabolism

Den primära metaboliseringsvägen för rizatriptan är oxidativ deaminering via monoaminoxidas A (MAO-A) till en indolättiksyrametabolit, som inte är farmakologiskt aktiv. N-monodesmetylrizatriptan, en metabolit med aktivitet jämförbar med modersubstansen på 5-HT_{1B/1D}-receptorerna, bildas i mindre grad, men bidrar inte signifikant till den farmakodynamiska effekten av rizatriptan. Plasmakoncentrationer av N-monodesmetylrizatriptan är cirka 14 % av modersubstansens och de elimineras med jämförbar hastighet. Andra metaboliter som bildas i mindre utsträckning är N-oxiden, 6-hydroximetaboliten och ett sulfatkonjugat av 6-hydroximetaboliten. Ingen av dessa metaboliter är farmakologiskt aktiv. Efter oral administrering av ¹⁴C-märkt rizatriptan står rizatriptan för ca 17 % av radioaktiviteten i plasma.

Eliminering

Efter intravenös administrering ökar AUC proportionellt hos män, och i det närmaste proportionellt hos kvinnor i dosintervallet 10 – 60 µg/kg. Efter oral administrering ökar AUC nästan proportionellt mot dosen i dosintervallet 2,5 – 10 mg. Halveringstiden för rizatriptan i plasma hos män och kvinnor är i genomsnitt 2 – 3 timmar. Genomsnittlig plasmaclearance av rizatriptan är cirka 1000 – 1500 ml/min hos män och cirka 900 – 1100 ml/min hos kvinnor. Ungefär 20 – 30 % av detta är renalt clearance. Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt rizatriptan utsöndras ca 80 % av radioaktiviteten i urinen och cirka 10 % av dosen via faeces. Detta visar att metaboliterna huvudsakligen utsöndras via njurarna.

I överensstämmelse med dess förstapassagemetabolism utsöndras ca 14 % av en oral dos i urin som oförändrat rizatriptan medan 51 % utsöndras som indolättiksyrametaboliten. Mindre än 1 % utsöndras i urinen i form av den aktiva N-monodesmetylmotmetaboliten.

Om rizatriptan ges enligt föreskrifter om maximal dos sker ingen ackumulering i plasma från dag till dag.

Farmakokinetik i olika patientgrupper

Patienter med en migränattack: En migränattack påverkar inte farmakokinetiken för rizatriptan.

Kön: AUC för rizatriptan (10 mg oralt) var ungefär 25 % lägre hos män jämfört med hos kvinnor, C_{max} var 11 % lägre och T_{max} inträffade ungefär vid samma tidpunkt. Dessa farmakokinetiska skillnader hade inte någon klinisk betydelse.

Äldre: Plasmakoncentrationerna för rizatriptan hos äldre (åldersspann 65 – 77 år) efter tablettintag, liknade de som observerats hos yngre vuxna.

Pediatrik population: En farmakokinetikstudie med rizatriptan (som frystorkad tablett) utfördes hos pediatrika migränpatienter i åldern 6 till 17 år. Efter administrering av en engångsdos 5 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde 20-39 kg eller 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till pediatrika patienter som vägde ≥40 kg var medelvärdet för exponering 15% lägre respektive 17% högre jämfört med exponeringen som observerades efter administrering av en engångsdos 10 mg rizatriptan frystorkad tablett till vuxna. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är oklar.

Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 5 – 6): Efter oral tablett administrering av rizatriptan till patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av mild alkoholrelaterad levercirrhos var plasmakoncentrationerna likvärdiga med dem som setts hos unga män och kvinnor. En signifikant ökning av AUC (50 %) och C_{max} (25 %) sågs hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh's score 7). Farmakokinetiken har inte studerats hos patienter med Child-Pugh's score >7 (gravt nedsatt leverfunktion).

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10 – 60 ml/min/1,73 m²) skiljde sig inte AUC för rizatriptan efter tablettintag signifikant från AUC hos friska individer. Hos hemodialyspatienter (kreatininclearance <10 ml/min/1,73 m²) var AUC för rizatriptan cirka 44 % större än hos patienter med normal njurfunktion. Den maximala plasmakoncentrationen hos patienter med alla grader av nedsatt njurfunktion var jämförbar med den hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling samt farmakokinetik och metabolism visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Maltodextrin
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon typ A
Sackarinnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Mentolsmakämne (maltodextrin, naturlig mentol, modifierad majsstärkelse)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-blisters

Förpackningar innehållande 2, 3, 6, 12 eller 18 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG
Stadastr. 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28531

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.06.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 31.05.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.12.2021