

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rizatriptan Sandoz 10 mg orodispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10 mg rizatriptánu (ako benzoát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5,6 mg aspartámu a menej ako 56 nanogramov siričitanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

Biele až sivo-biele, okrúhle, ploché tablety s vyrytým "RZT" na jednej strane a "10" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí vo veku 18 rokov a starší

Odporúčaná dávka je 10 mg.

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

- opätovný výskyt bolesti hlavy počas 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: v kontrolovaných štúdiách sa neskúmala účinnosť ďalšej dávky v liečbe toho istého záchvatu, ak začiatková dávka bola neúčinná. Preto, ak pacient neodpovedá na prvú dávku, nemá užiť pri tom istom záchvate ďalšiu dávku.

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 podávaním rizatriptánu a propranololu sa má dodržať aspoň dvojhodinový interval (pozri časť 4.5),
- pacienti s miernou alebo stredne závažnou nedostatočnosťou obličiek,
- pacienti s miernou alebo stredne závažnou nedostatočnosťou pečene.

Interval medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne 2 hodiny; počas 24 hodín sa nesmú užiť viac ako 2 dávky.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

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

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

Starší ľudia

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

Spôsob podávania

Orodispergovateľné tablety rizatriptánu sa nemajú užívať profylakticky.

Orodispergovateľné tablety rizatriptánu sa nemusia užívať s tekutinou.

Tableta sa položí na jazyk, kde sa rozpustí a prehltnie sa so slinami.

Orodispergovateľné tablety sa môžu používať v prípadoch, kedy nie je k dispozícii tekutina alebo je potrebné sa vyhnúť nevoľnosti a vracaniu, ktoré môže sprevádzať užívanie tabliet s tekutinou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) alebo užívanie v priebehu 2 týždňov po ukončení liečby inhibítorom MAO (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou nedostatočnosťou pečene alebo obličiek.

Pacienti s predchádzajúcou mozgovocievnu príhodou (CVA- Cerebrovascular Accident) alebo prechodnou ischemickou príhodou (TIA- Transient Ischaemic Attack).

Stredne závažná alebo závažná hypertenzia, alebo neliečená mierna hypertenzia.

Zistené ochorenie koronárnych artérií vrátane ischemickej choroby srdca (angína 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} receptora (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rizatriptán sa má podávať len pacientom s jednoznačne diagnostikovanou migrénou. 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. CVA, ruptúra aneuryzmy), pri ktorých môže byť cerebrovaskulárna vazokonstrikcia škodlivá.

Rizatriptán sa môže spájať s prechodnými príznakmi vrátane bolesti na hrudníku a úzkosti, ktoré môžu byť intenzívne a môžu postihovať aj hrdlo (pozri časť 4.8). Ak tieto príznaky svedčia o ischemickej chorobe srdca, nemá sa podať ďalšia dávka a má sa vykonať náležité vyšetrenie.

Tak ako iné agonisty 5-HT_{1B/1D} receptora, rizatriptán sa bez predchádzajúceho zhodnotenia nemá podávať pacientom s možným nerozpoznaným ochorením srdca alebo pacientom s rizikom ochorenia koronárnych artérií (CAD- Coronary Artery Disease) (napr. pacienti s hypertenziou, diabetici, fajčiari alebo pacienti, ktorí dostávajú nikotínovú substitučnú liečbu, muži starší ako 40 rokov, postmenopauzálne ženy, pacienti s blokádou ramienka a pacienti so silnou rodinnou anamnézou CAD). Kardiologické vyšetrenia nie vždy identifikujú každého pacienta, ktorý má ochorenie srdca. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov bez základného kardiovaskulárneho ochorenia vyskytli po podaní agonistov 5-HT₁ závažné srdcové komplikácie. U pacientov, ktorým 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} receptora, vrátane rizatriptánu, zaznamenala ischemia alebo infarkt myokardu (pozri časť 4.8).

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

Medzi podávaním rizatriptánu a liečiv ergotamínového typu (napr. ergotamín, dihydroergotamín alebo metysergid) sa odporúča dodržať minimálne 6-hodinový interval. Najmenej 24 hodín má uplynúť medzi podávaním liekov s obsahom ergotamínu a podávaním rizatriptánu. Aj keď sa nepozoroval aditívny vazokonstrikčný účinok v klinicko-farmakologickej štúdii so 16 zdravými mužmi užívajúcimi rizatriptán perorálne a ergotamín parenterálne, tento aditívny účinok je teoreticky možný (pozri časť 4.3).

Po súbežnom podávaní triptánov so 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 serotonínerného 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 rizatriptán, sa môže objaviť angioedém (napr. edém tváre, opuch jazyka a edém hltanu). Ak sa objaví angioedém jazyka alebo hltanu, pacienti majú byť pod lekárskej dohľadom až kým príznaky nevymiznú. Liečba sa má okamžite vysadiť a nahradiť liečivom z inej skupiny liečiv.

Pri podávaní rizatriptánu pacientom užívajúcim substráty CYP2D6 sa má 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 sa takáto situácia objaví 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 myslieť na túto diagnózu.

Rizatriptan Sandoz obsahuje aspartám, sodík a siričitany.

Tento liek obsahuje 5,6 mg aspartámu v každej orodispergovateľnej tablete. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej orodispergovateľnej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje siričitany, ktoré môžu zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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 hypertenzívnych účinkov z dôvodu aditívneho účinku. Táto kombinácia je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Inhibítory monoaminoxidázy

Rizatriptán sa metabolizuje hlavne prostredníctvom monoaminoxidázy subtypu 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 podaní neselektívnych reverzibilných (napr. linezolid) a ireverzibilných inhibítorov MAO. Z dôvodu rizika vazokonstrikcie koronárnych artérií a hypertenzívnych epizód je podávanie rizatriptánu pacientom užívajúcim inhibítory MAO kontraindikované (pozri časť 4.3).

Betablokátory

Súbežné užívanie propranololu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií rizatriptánu. Toto zvýšenie je pravdepodobne spôsobené interakciou medzi oboma liečivami na úrovni "first - pass" metabolizmu, 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 5 mg dávku rizatriptánu (pozri časť 4.2).

V štúdiách liekovej interakcie nadolol a metoprolol nemenil plazmatické koncentrácie rizatriptánu.

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)/inhibítory 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 kompatibilnými so serotonínovým syndrómom (zahŕňajúce zmenený duševný stav, autonómnu nestabilitu a neuromuskulárne abnormality) (pozri časť 4.4).

In vitro štúdie ukázali, 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

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie po expozícii v prvom trimestri. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa použitia rizatriptánu v druhom a treťom trimestri gravidity. O použití rizatriptánu počas gravidity je možné uvažovať, ak si to klinický stav vyžaduje.

Dojčenie

Rizatriptán sa v nízkej koncentrácii vylučuje do ľudského mlieka, pričom priemerná relatívna dávka u dojčiat je nižšia ako 1 % (na základe hodnoty C_{max} v materskom mlieku je v najhoršom prípade nižšia ako 6 %). Je potrebná opatrnosť, keď sa rizatriptán podáva dojčiacim ženám. Expozíciu dojčiat je možné znížiť prerušením dojčenia na dobu 12 hodín po podaní lieku.

Fertilita

Účinok na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách preukázali len minimálny účinok na fertilitu pri plazmatických koncentráciách vysoko presahujúcich terapeutické koncentrácie u ľudí (viac ako 500-násobne).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Rizatriptán (vo forme tablety a v orodispergovateľnej forme) bol testovaný v kontrolovaných klinických štúdiách počas doby jedného roka u viac ako 8630 dospelých pacientov.

Najčastejšie vedľajšie účinky počas klinických štúdií boli závraty, somnolencia a fyzická slabosť/únava.

Nasledujúce vedľajšie 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 ($\leq 1/10\,000$), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcia z precitlivenosti, anafylaxia/anafylaktoidná reakcia

Psychické poruchy

Časté: nespavosť

Menej časté: dezorientácia, nervozita

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, somnolencia, parestézia, bolesť hlavy, hypestézia, znížená mentálna bystrosť

Menej časté: ataxia, vertigo, dysgeúzia/zlá chuť, tremor, synkopa

Neznáme: záchvaty, serotonínový syndróm

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: palpitácia

Menej časté: arytmia, nezvyčajný záznam na EKG, tachykardia

Zriedkavé: mozgovocievna príhoda (väčšina týchto nežiaducich reakcií sa zaznamenala u pacientov s rizikovými faktormi predpovedajúcimi vznik ochorenia koronárnych artérií), bradykardia

Neznáme: ischemia alebo infarkt myokardu príhoda (väčšina týchto nežiaducich reakcií sa zaznamenala u pacientov s rizikovými faktormi predpovedajúcimi vznik ochorenia koronárnych artérií)

Poruchy ciev

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla/horúčavy

Neznáme: periférna vaskulárna ischemia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: faryngálny diskomfort

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: začervenanie

Menej časté: pruritus, urtikária, angioedém (napr. tvárový edém, opuch jazyka, faryngálny edém) (informácie o angioedéme pozri tiež v časti 4.4), vyrážka, potenie

Neznáme: toxická epidermálna nekrolýza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: pocity ťažoby, bolesť šije, stuhnutosť

Menej časté: pocity napätia, svalová slabosť, faciálna bolesť, myalgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: fyzická slabosť/únava, bolesť brucha alebo 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 (podávané buď ako jednorazová dávka alebo ako dve dávky v intervale 2 hodín). Najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s liekom boli závraty a somnolencia.

V klinicko-farmakologickej štúdii s 12 dospelými jedincami užívajúcimi rizatriptán v celkovej kumulatívnej dávke 80 mg (podané v priebehu štyroch hodín) sa u dvoch jedincov vyskytla synkopa a/alebo bradykardia. U jedného jedinca, ženy vo veku 29 rokov, sa tri hodiny po podaní celkovo 80 mg rizatriptánu (podaných v priebehu dvoch hodín) objavilo vracanie, bradykardia a závraty. AV blokáda III. stupňa reagujúca na atropín sa pozorovala hodinu po nástupe ďalších symptómov. U druhého jedinca, 25-ročného muža, sa ihneď po bolestivej venepunkcii pozorovali prechodné závraty, synkopa, inkontinencia a 5-sekundová systolická pauza (na EKG monitore). Krv bola odobratá dve hodiny po tom, ako tento jedinec užil rizatriptán v celkovej dávke 80 mg (podanej v priebehu štyroch hodín).

Na základe farmakológie rizatriptánu sa navyše po predávkovaní môže objaviť hypertenzia alebo iné závažnejšie kardiovaskulárne príznaky. Gastrointestinálna dekontaminácia (napr. výplach žalúdka a následne podanie živočíšneho uhlia) sa má zvážiť u pacientov s podozrením na predávkovanie rizatriptánom. Klinické a elektrokardiografické sledovanie má pokračovať ešte najmenej 12 hodín, dokonca aj po vymiznutí klinických príznakov.

Nie je známy vplyv hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy na koncentráciu rizatriptánu v sére.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Rizatriptán sa viaže selektívne a má silnú afinitu k ľudským 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptorom. 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 migrenózne 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 trojklanných senzorických nervoch, ktoré ich inervujú. Aktivácia týchto 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptorov môže mať za následok konstriktciu intrakraniálnych ciev zapríčínujúcich bolesť a inhibíciu uvoľnenia neuropeptidov, čo vedie k redukcii zápalu senzitivných tkanív a zníženiu centrálneho trigeminálneho prenosu bolestivých impulzov.

Farmakodynamické účinky

Dospelí

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 štúdii (n=311) nastala úľava do dvoch hodín po podaní u približne 66 % pacientov liečených rizatriptánom 5 mg a 10 mg orodispergovateľnými tabletami v porovnaní so 47 % pacientov v skupine s placebom. Vo väčšej štúdii (n=547) nastala úľava do 2 hodín po podaní u 59 % pacientov liečených rizatriptánom 5 mg orodispergovateľnými tabletami a u 74 % pacientov liečených rizatriptánom 10 mg orodispergovateľnými tabletami v porovnaní s 28 % v skupine s placebom. Rizatriptán orodispergovateľné tablety 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 počas 3 dní pred nástupom alebo po nástupe menštruácie.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (vo veku 12-17 rokov)

Účinnosť rizatriptánu orodispergovateľných tabliet u pediatrických pacientov (vo veku 12 až 17 rokov) bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (n=570) s paralelnými skupinami. Populácia pacientov nesmela reagovať na liečbu s NSAIDs a paracetamolom. Pacientom s kvalifikovanou migrenóznou bolesťou hlavy sa najprv podalo placebo alebo rizatriptán v priebehu 30 minút po začatí bolesti. Po 15 minútach pacienti, ktorí nereagovali na placebo, dostali na záchvat migrény placebo alebo rizatriptán. Podľa dávkovania závislého od telesnej hmotnosti, pacienti s hmotnosťou 20 kg až < 40 kg dostali 5 mg rizatriptánu a pacienti s hmotnosťou ≥ 40 kg dostali 10 mg rizatriptánu.

V tejto rozsiahlej štúdii sa pozoroval 9% rozdiel medzi aktívnou liečbou a placebom pri primárnom koncovom ukazovateli účinnosti dosiahnutia stavu bez bolesti (zníženie zo stredne závažnej alebo závažnej bolesti na stav bez bolesti) 2 hodiny po liečbe (31 % pri rizatriptáne v porovnaní s 22 % pri placebe (p=0,025)). Nezistil sa významný rozdiel pri sekundárnom koncovom ukazovateli dosiahnutia úľavy od bolesti (zníženie zo stredne závažnej alebo závažnej bolesti na miernu bolesť alebo stav bez bolesti).

Deti (vo veku 6-11 rokov)

Účinnosť rizatriptánu orodispergovateľných tabliet bola tiež hodnotená u pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov v tej istej akútnej placebom kontrolovanej klinickej štúdii (n=200). Percento pacientov, ktorí dosiahli úľavu od bolesti 2 hodiny po liečbe nebolo štatisticky signifikantne odlišné u pacientov, ktorí dostali rizatriptán orodispergovateľné tablety v dávke 5 mg a 10 mg v porovnaní s pacientami, ktorí dostali placebo (39,8 % v porovnaní s 30,4 %, p=0,269).

Rizatriptán orodispergovateľné tablety umožňuje pacientom s migrénou liečbu ich záchvatov migrény bez potreby prehĺtania tekutín. Toto umožňuje pacientom rýchlejšie užitie ich lieku, napr. keď tekutiny

nie sú dostupné, a umožňuje vyhnúť sa možnému zhoršeniu gastrointestinálnych symptómov spôsobených prehĺtaním tekutín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rizatriptán sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. 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, $t_{\max}$ je oneskorený približne o 1 hodinu. Ak sa orodispergovateľné tablety podávajú po jedle, môže dôjsť k ďalšiemu oneskoreniu absorpcie rizatriptánu.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Primárne sa rizatriptán metabolizuje prostredníctvom oxidatívnej deaminácie monoaminoxidázou A (MAO-A) na metabolit indolctovú kyselinu, ktorý nie je farmakologicky aktívny. Minoritný metabolit, N-monodesmetylrizatriptán, má podobný účinok na 5-HT_{1B/1D} receptory ako materská zlúčenina, avšak významne neprispieva k farmakodynamickému účinku rizatriptánu. Plazmatická koncentrácia N-monodesmetylrizatriptánu je približne 14 % koncentrácie materskej zlúčeniny a eliminuje sa v rovnakom pomere. Medzi ďalšie minoritné metabolity patrí N-oxid, 6-hydroxy zlúčenina a sulfátový konjugát 6-hydroxy metabolitu. Žiadny z nich nie je farmakologicky aktívny. 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 rizatriptánu u mužov a žien je približne 2-3 hodiny. Plazmatický klírens rizatriptánu dosahuje v priemere asi 1000-1500 ml/min u mužov a asi 900-1100 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. Z toho vyplýva, že primárnou cestou vylučovania metabolitov sú obličky.

V súlade s jeho "first - pass" metabolizmom 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 maximálnou schémou dávkovania, nedochádza ku kumulácii liečiva v plazme zo dňa na deň.

Osobitné populácie

Nasledujúce údaje sú založené na štúdiách s tabletami rizatriptánu.

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 zrejmy rozdiel vo farmakokinetike nemal žiadny klinický význam.

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

Pediatrická populácia: Farmakokinetická štúdia s rizatriptánom (v orodispergovateľnej forme) bola vykonaná u detí s migrénou vo veku 6 až 17 rokov. Priemerné expozície po jednorazovom podaní 5 mg rizatriptánu vo forme orodispergovateľných tabliet pediatrickým pacientom s hmotnosťou 20 - 39 kg boli o 15 % nižšie a priemerné expozície po jednorazovom podaní 10 mg rizatriptánu vo forme orodispergovateľných tabliet pediatrickým pacientom s hmotnosťou ≥ 40 kg boli o 17% vyššie v porovnaní s expozíciami pozorovanými po jednorazovom podaní 10 mg rizatriptánu vo forme orodispergovateľných tabliet dospelým. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy.

Poruchy funkcie pečene (Childove - Pughove skóre 5–6): Po perorálnom podaní tablety pacientom s poruchou funkcie pečene spôsobenou miernou alkoholovou cirhózou, 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 poruchy funkcie pečene (Childove-Pughove skóre 7). Farmakokinetika sa neštudovala u pacientov s Childovým-Pughovým skóre > 7 (závažná porucha funkcie pečene).

Poruchy funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-60 ml/min/1,73 m²) sa hodnota AUC rizatriptánu po podaní tabliet signifikantne 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 porúch funkcie obličiek bola podobná ako u zdravých jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kreičitan vápenatý
krospovidón typ A
koloidný bezvodý oxid kreičitý
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
manitol (E 421)
aspartám (E 951)
stearát horečnatý
sladká pomarančová príchuť (obsahuje arabskú gumu (E 414), kyselinu askorbovú (E 300), etylbutyrát, maltodextrín, silicu pomarančovníka, propylénglykol (E 1520), sodík, siričitany)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Orodispergovateľné tablety sú balené v Al/Al blistroch a vložené v škatuľke.

Veľkosti balenia:

2, 3, 6, 12, 18 orodispergovateľných tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

33/0666/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. novembra 2009
Dátum posledného predĺženia: 2. decembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024