

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rizatriptan STADA 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 14,53 mg ritsatriptaaniibentsoaattia, 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 monoamiinioksidaasin (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)
- keskivaikea 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 johdannaisten (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 särkylääkkeiden käytöstä huolimatta (tai johtuen).

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

Yhteisvaikutustutkimuksessa nadololi ja metoprololi eivät muuttaneet ritsatriptaaniin 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 triptaaniin 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

Ritsatriptaaniin 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 koneiden käyttökykyyn

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

8630 aikuispotilasta on saanut ritsatriptaania pisimmillään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa todetuista haittavaikutuksista olivat huimaus, uneliaisuus sekä voimattomuus tai 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: yliherkkyysoireyhtymä, anafylaksia/anafylaktinen 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

Yleinen: 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: sydänlihaskeskittely 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

Melko 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

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: heikkous/väsymys, vatsa- tai rintakipu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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 ritsatriptaatin farmakologisten ominaisuuksien perusteella saattaa yliannostuksen jälkeen ilmetä verenpaineen nousua tai muita tätä vakavampia sydän- tai verisuonioireita. Potilailla, joilla epäillään ritsatriptaaniyliannostusta, tulee harkita maha-suolikanavan dekontamointia (esim. mahahuuhtelua ja sen jälkeen aktiivihiilen 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 verisuonissa, estää neuropeptidien vapautumista vähentäen tulehdusreaktiota tuntoa aistivissa kudoksissa ja vähentää trigeminuksen välittämän kipuaistimuksen kulkua keskushermostoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset

Ritsatriptaani-tablettien 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 ritsatriptaanitabllettien 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 lyhytaikaisessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin kylmäkuivattujen ritsatriptaanitabllettien tehoa myös 6–11-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa (n = 200). Kivuttomien potilaiden osuudessa kahden tunnin kuluttua hoidosta ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa 5 mg:n ja 10 mg:n kylmäkuivattuja ritsatriptaanitablletteja saaneen ryhmän (39,8 %) ja plaseboryhmän välillä (30,4 %, p = 0,269).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ritsatriptaanitablettien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien migreenin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

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 viivästyi noin tunnin.

Jakaantuminen

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

Metaboloituminen

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 plasmassa.

Farmakokineetiikka eri potilasryhmillä

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

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 ritsatriptaanipitoisuudet 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 lievistä maksakirroosista johtuva maksan vajaatoiminta, plasman ritsatriptaanipitoisuudet 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 sikiötoksisuustutkimuksissa, 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 pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28531

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.05.2014