

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MAXALT RPD, 5 mg, liofilizat doustny
MAXALT RPD, 10 mg, liofilizat doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MAXALT RPD, 5 mg, liofilizat doustny

Każda porcja liofilizatu doustnego zawiera 7,265 mg ryzatryptanu benzoesu (co odpowiada 5 mg ryzatryptanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1,88 mg aspartamu (E951) w 5 mg liofilizatu doustnego.

MAXALT RPD, 10 mg, liofilizat doustny

Każda porcja liofilizatu doustnego zawiera 14,53 mg ryzatryptanu benzoesu (co odpowiada 10 mg ryzatryptanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

3,75 mg aspartamu (E951) w 10 mg liofilizatu doustnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat doustny

MAXALT RPD, 5 mg, liofilizat doustny

Liofilizat doustny 5 mg, o smaku miętowym, barwy białej do złamanej bieli z umieszczonym po jednej stronie symbolem w postaci stylizowanego trójkąta.

MAXALT RPD, 10 mg, liofilizat doustny

Liofilizat doustny 10 mg, o smaku miętowym, barwy białej do złamanej bieli z umieszczonym po jednej stronie symbolem w postaci stylizowanego kwadratu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrej fazy napadu migrenowego bólu głowy z towarzyszącą aurą lub bez niej u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny nie należy stosować zapobiegawczo.

Produkt leczniczy MAXALT RPD, liofilizat doustny nie musi być przyjmowany z płynem.

Liofilizat doustny pakowany jest w blister i ochronną saszetkę aluminiową. Należy wyjaśnić pacjentom, aby nie wyjmowali blistra z saszetki wcześniej niż bezpośrednio przed zastosowaniem leku. Blister należy rozerwać suchymi rękami, a liofilizat doustny umieścić na języku, gdzie ulega rozpuszczeniu i może być połknięty ze śliną.

MAXALT RPD jest również dostępny w postaci tabletek.

Liofilizat doustny można stosować w sytuacjach, gdy płyn do popicia nie jest dostępny, bądź w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą wystąpić po przyjęciu tabletki z płynem.

Dawkowanie

Dorośli w wieku od 18 lat

Zalecana dawka wynosi 10 mg.

Powtórne przyjęcie dawki leku: przerwa między kolejnymi dawkami powinna wynosić co najmniej 2 godziny; w ciągu 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż 2 dawki.

- *w przypadku ponownego napadu bólu głowy w ciągu 24 godzin:* jeżeli po ustąpieniu objawów po pierwszym ataku wystąpi ponowny napad bólu głowy, można przyjąć następną dawkę. Należy przestrzegać opisanych wyżej ograniczeń w dawkowaniu.
- *nieskuteczność po podaniu pierwszej dawki:* podczas kontrolowanych badań nie oceniano skuteczności podania drugiej dawki podczas tego samego napadu, jeśli pierwsza dawka była nieskuteczna. Nie należy zatem przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu, jeżeli pierwsza dawka była nieskuteczna.

W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po podaniu leku w czasie napadu migreny, nadal możliwe jest uzyskanie poprawy podczas następnych napadów.

Niektórzy pacjenci powinni stosować mniejszą dawkę (5 mg) produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny, zwłaszcza, jeżeli należą do jednej z poniższych grup:

- pacjenci przyjmujący propranolol. Ryzatryptan należy podawać co najmniej na 2 godziny przed lub po podaniu propranololu (patrz punkt 4.5).
- pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek.
- pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

Przerwa między kolejnymi dawkami powinna wynosić co najmniej 2 godziny. W ciągu 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż 2 dawki leku.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MAXALT RPD u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono systematycznej oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzatryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne stosowanie z inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAO) oraz przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorem oksydazy monoaminowej (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy MAXALT RPD, liofilizat doustny jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Produkt leczniczy MAXALT RPD, liofilizat doustny jest przeciwwskazany u pacjentów po przebyłym incydencie naczyniowo-mózgowym lub przemijającym napadzie niedokrwiennym (ang. *transient ischemic attack*, TIA).

Umiarkowanie ciężkie i ciężkie nadciśnienie lub nieleczone nadciśnienie łagodne.

Rozpoznana choroba wieńcowa, w tym choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego lub udokumentowane bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego), objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby niedokrwiennej serca lub dławica Prinzmetala.

Choroba naczyń obwodowych.

Jednoczesne stosowanie ryzatryptanu i ergotaminy, pochodnych sporyszu (w tym metysergidu) lub innych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy MAXALT RPD, liofilizat doustny może być stosowany tylko w razie jednoznacznego rozpoznania migreny. Leku nie należy stosować u pacjentów z migreną podstawną lub z migreną porażenną.

Nie należy stosować produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny u pacjentów z „nietypowymi” bólami głowy, które mogą być związane z innymi potencjalnie ciężkimi schorzeniami (np. incydent naczyniowo-mózgowy, pęknięty tętniak mózgu). U tych pacjentów zwężenie naczyń krążenia mózgowego może być szkodliwe.

Ryzatryptan może wywoływać przemijające objawy, w postaci bólu i ucisku w klatce piersiowej. Ból ten może być silny i może obejmować również gardło (patrz punkt 4.8). Jeśli istnieje podejrzenie, że objawy te mogą wynikać z choroby niedokrwiennej serca, nie należy przyjmować kolejnych dawek do czasu wykonania odpowiednich badań.

Tak jak inne leki należące do klasy terapeutycznej agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}, ryzatryptan nie powinien być podawany bez wcześniejszej oceny pacjentom, u których istnieje prawdopodobieństwo nierozpoznanej choroby serca ani pacjentom z grupy ryzyka choroby niedokrwiennej serca (np. pacjentom z nadciśnieniem, cukrzycą, palącym tytoń lub stosującym farmakologiczne substytuty nikotyny, mężczyznom w wieku powyżej 40 lat, kobietom po menopauzie, pacjentom z blokiem odnogi

pęczka Hisa, czy osobom z istotnym dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby niedokrwiennej serca). Incydenty sercowo-naczyniowe występowały w bardzo rzadkich przypadkach u osób bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, którym podano leki z grupy agonistów 5-HT₁. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca nie należy stosować produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny (patrz punkt 4.3).

Stosowanie leków z grupy agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} było związane z występowaniem skurczu naczyń wieńcowych. W rzadkich przypadkach zgłaszano niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał serca podczas stosowania agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}, w tym produktu leczniczego MAXALT RPD (patrz punkt 4.8).

Nie należy stosować innych agonistów 5-HT_{1B/1D} (np. sumatryptanu) jednocześnie z produktem leczniczym MAXALT RPD, liofilizat doustny (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, aby czas pomiędzy zastosowaniem ryzatryptanu i leków z grupy pochodnych sporyszu (np. ergotaminy, dihydroergotaminy lub metysergidu) wynosił co najmniej 6 godzin. Po zastosowaniu preparatu zawierającego ergotaminę należy zachować 24-godziną przerwę przed podaniem ryzatryptanu. Pomimo, że w klinicznym badaniu farmakologicznym, w ramach którego 16 zdrowym mężczyznom podano doustnie ryzatryptan i parenteralnie ergotaminę, nie obserwowano działania naczynioskurczowego, takie działanie jest teoretycznie możliwe (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym leczeniu tryptanami i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (w tym zmieniony stan psychiczny, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe). Tego rodzaju reakcje mogą mieć ciężki przebieg. Jeśli jednoczesne leczenie ryzatryptanem i SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się dokładną obserwację pacjenta, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub dołączania innego leku serotoninergicznego (patrz punkt 4.5).

Występowanie działań niepożądanych może nasilić się podczas jednoczesnego podawania tryptanów (agonistów 5-HT_{1B/1D}) i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

U pacjentów przyjmujących tryptany, w tym ryzatryptan, może wystąpić obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk twarzy, języka i gardła). Jeśli wystąpi obrzęk języka lub gardła, pacjenta należy otoczyć opieką medyczną aż do ustąpienia objawów. Leczenie ryzatryptanem należy niezwłocznie przerwać i zastąpić lekiem z innej grupy terapeutycznej.

Aspartam

MAXALT RPD, liofilizat doustny zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Każda porcja liofilizatu doustnego o mocy 5 mg zawiera 1,88 mg aspartamu, co odpowiada 1,1 mg fenyloalaniny. Każda porcja liofilizatu doustnego o mocy 10 mg zawiera 3,75 mg aspartamu, co odpowiada 2,1 mg fenyloalaniny. Aspartam może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji, jeżeli ryzatryptan jest podawany z substratami cytochromu CYP 2D6 (patrz punkt 4.5).

Polekowy ból głowy (ang. *medication overuse headache*, MOH)

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on przerwać leczenie i zasięgnąć porady lekarza. Polekowy ból głowy należy podejrzewać u pacjentów, u których

codzienne lub częste bóle głowy występują pomimo (albo z powodu) regularnego przyjmowania leków stosowanych w celu złagodzenia bólów głowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ergotamina, pochodne sporyszu (w tym metysergid), inni agonści receptora 5-HT_{1B/1D}: Ze względu na działanie addytywne jednoczesne stosowanie ryzatryptanu i ergotaminy, pochodnych sporyszu (w tym metysergidu) lub innych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} (np. sumatryptanu, zolmitryptanu, naratryptanu) wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wywołania skurczu tętnic wieńcowych i wzrostu ciśnienia krwi. Takie skojarzenie leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory oksydazy monoaminowej: Ryzatryptan metabolizowany jest głównie przez oksydazę monoaminową typu A (MAO-A). Podczas jednoczesnego stosowania selektywnego i odwracalnego inhibitora MAO-A stwierdzono podwyższenie stężenia osoczowego ryzatryptanu i jego aktywnego N-monodemetylowego metabolitu. Podobnego lub silniejszego działania można spodziewać się w przypadku zastosowania nieselektywnych, odwracalnych (np. linezolid) i nieodwracalnych inhibitorów MAO. Ze względu na ryzyko wywołania skurczu tętnic wieńcowych i nadciśnienia tętniczego, stosowanie produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: Jednoczesne stosowanie propranololu może powodować podwyższenie stężenia osoczowego ryzatryptanu. Najbardziej prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest interakcja między tymi lekami na poziomie pierwszego przejścia przez wątrobę, bowiem MAO-A pełni ważną rolę w metabolizmie zarówno ryzatryptanu jak i propranololu. Tego rodzaju interakcja prowadzi do wzrostu wartości AUC oraz C_{max} średnio o 70-80%. U pacjentów przyjmujących propranolol produkt leczniczy MAXALT RPD, liofilizat doustny należy stosować w dawce wynoszącej 5 mg (patrz punkt 4.2).

W badaniu dotyczącym interakcji leków wykazano, że nadolol i metoprolol nie wpływają na stężenie ryzatryptanu w osoczu.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i zespół serotoninowy: Po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i tryptanów zgłaszano przypadki wystąpienia objawów odpowiadających zespołowi serotoninowemu (zmiana stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ryzatryptan hamuje aktywność cytochromu P450 2D6 (CYP 2D6). Dane kliniczne dotyczące interakcji nie są dostępne. Należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji, jeżeli ryzatryptan jest stosowany z substratami cytochromu CYP 2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie badano wpływu na płodność u człowieka. Badania na zwierzętach wykazały tylko minimalny wpływ na płodność przy stężeniach znacznie przewyższających stężenia terapeutyczne stosowane u ludzi (więcej niż 500-krotnie).

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ryzatryptanu w czasie ciąży u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu w przypadku stosowania leku w dawkach przekraczających wysokość dawki terapeutycznej w odniesieniu do rozwoju zarodka lub płodu, czy też przebiegu ciąży, porodu i rozwoju pourodzeniowego.

Ponieważ wyniki prowadzonych na zwierzętach badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcję u ludzi, MAXALT RPD, liofilizat doustny powinien być stosowany w okresie ciąży tylko wówczas, gdy zaistnieje wyraźna potrzeba.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że ryzatryptan w znacznym stopniu przenika do mleka matki. Przejściowe i nieznaczne zmniejszenie masy ciała młodych szczurów można było zauważyć tylko wtedy, gdy ich matkom podawano ryzatryptan w dawkach znacznie większych niż maksymalna dawka dla ludzi. Brak danych dotyczących tego zagadnienia u ludzi.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzatryptanu przez kobiety karmiące piersią. W celu zmniejszenia stopnia narażenia niemowlęcia na działanie leku, należy unikać karmienia piersią przez 24 godziny po zastosowaniu leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Migrena lub leczenie produktem leczniczym MAXALT RPD, liofilizat doustny mogą u niektórych pacjentów wywoływać senność. Ponadto u niektórych pacjentów przyjmujących MAXALT RPD, liofilizat doustny zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Z tego względu pacjenci powinni dokonać samooceny możliwości wykonywania skomplikowanych czynności podczas napadów migreny i po podaniu produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny.

4.8 Działania niepożądane

W ramach kontrolowanych badań klinicznych trwających do 1 roku przeprowadzono ocenę produktu leczniczego MAXALT (w postaci tabletek i liofilizatu doustnego) u 8630 dorosłych pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: zawroty głowy, senność i osłabienie lub zmęczenie. W badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

[Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia psychiczne:

Często: bezsenność.

Niezbyt często: dezorientacja, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, senność, parestezje, bóle głowy, niedoczulica, osłabienie sprawności umysłowej.

Niezbyt często: ataksja, zawroty głowy, zaburzenia smaku lub nieprzyjemny smak, drżenie, omdlenia.

Częstość nieznana: napad drgawek, zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca:

Często: kołatanie serca.

Niezbyt często: arytmia, nieprawidłowości w EKG, tachykardia.

Rzadko: incydenty naczyniowo-mózgowe (większość z tych działań niepożądanych dotyczyła pacjentów, u których istniały czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca), bradykardia.

Częstość nieznana: niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego (większość z tych działań niepożądanych dotyczyła pacjentów, u których istniały czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca).

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: nadciśnienie, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.

Częstość nieznana: niedokrwienie kończyn.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: nieprzyjemne uczucie w gardle.

Niezbyt często: duszność.

Rzadko: świszczący oddech.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, suchość jamy ustnej, wymioty, biegunka, niestrawność.

Niezbyt często: uczucie pragnienia.

Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie okrężnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: zaczerwienienie twarzy.

Niezbyt często: świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk twarzy, języka, gardła) (informacje dotyczące obrzęku naczynioruchowego podano również w punkcie 4.4), wysypka, potliwość.

Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: miejscowe uczucie ciężkości, bóle szyi, sztywność.

Niezbyt często: uczucie miejscowego ucisku, osłabienie siły mięśni, ból twarzy, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie, ból brzucha lub klatki piersiowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ryzatryptan w dawce 40 mg (podawany jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych w odstępie 2-godzinny) był zazwyczaj dobrze tolerowany przez ponad 300 dorosłych pacjentów; do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z lekiem należały zawroty głowy i senność.

W klinicznym badaniu farmakologicznym, w którym 12 dorosłym pacjentom podano ryzatryptan w całkowitej łącznej dawce wynoszącej 80 mg (w czasie czterech godzin), u dwóch osób stwierdzono omdlenie i (lub) bradykardię. U jednego uczestnika badania (kobieta w wieku 29 lat) po trzech godzinach od podania ryzatryptanu w łącznej dawce wynoszącej 80 mg (w czasie dwóch godzin) wystąpiły wymioty, bradykardia i zawroty głowy. Po upływie godziny od momentu wystąpienia tych objawów stwierdzono blok przedsionkowo-komorowy III stopnia reagujący na podanie atropiny. U innego uczestnika badania, mężczyzny w wieku 25 lat, odnotowano przemijające zawroty głowy, omdlenie, utratę kontroli czynności zwieraczy i trwającą 5 sekund asystolię (na monitorze EKG) zaraz po bolesnym wkłuciu dożylnym. Wkłucie dożylnie wykonano po upływie dwóch godzin od podania ryzatryptanu w całkowitej dawce wynoszącej 80 mg (w okresie czterech godzin).

Ponadto z właściwości farmakologicznych ryzatryptanu wynika, że po przedawkowaniu może wystąpić wzrost ciśnienia lub inne, cięższe zaburzenie czynności układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów, u których istnieje podejrzenie przedawkowania produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny, należy rozważyć usunięcie leku z przewodu pokarmowego (np. płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywnego). Stan kliniczny pacjenta i zapis EKG należy monitorować nieprzerwanie, przez co najmniej 12 godzin, nawet, jeśli nie stwierdza się objawów klinicznych.

Nie wiadomo, czy hemodializa lub dializa otrzewnowa mogą wpływać na stężenie ryzatryptanu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwmigrenowe, selektywni agoniści receptora serotoninowego (5HT₁), kod ATC: N02C C04

Mechanizm działania: selektywni agoniści receptora serotoninowego (5HT_{1B/1D})

Ryzatryptan, jest selektywnym agonistą o wysokim powinowactwie, do ludzkich receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Jednocześnie, nie wykazuje wpływu lub wpływa nieznacznie na aktywność farmakologiczną receptorów 5-HT₂, 5-HT₃; alfa₁, alfa₂ lub beta-adrenergicznych; D₁, D₂, dopaminergicznych, histaminowych H₁; muskarynowych; lub benzodiazepinowych.

Działanie lecznicze ryzatryptanu w migrenowych bólach głowy można przypisać agonistycznemu wpływowi na receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} w pozamózgowych wewnątrzczaszkowych naczyniach krwionośnych i unerwiających je włóknach czuciowych nerwu trójdzielnego. Uważa się, że podczas napadu migreny naczynia te ulegają rozszerzeniu. Aktywacja receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} może spowodować skurcz wewnątrzczaszkowych naczyń krwionośnych będących źródłem bólu migrenowego oraz zahamowanie uwalniania neuropeptydu, co prowadzi do zmniejszenia odczynu zapalnego we wrażliwych tkankach i osłabienia ośrodkowej transmisji sygnałów bólowych przez włókna nerwu trójdzielnego.

Działanie farmakodynamiczne

Dorośli

Skuteczność działania produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny w leczeniu ostrej fazy napadu bólu migrenowego głowy ustalono w dwóch wielośrodkowych próbach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną placebo, których projekty były podobne jak w badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego MAXALT, tabletki. W pierwszym badaniu (n= 311) w 2 godziny po podaniu leku MAXALT RPD, liofilizat doustny, odsetek pacjentów, u których doszło do złagodzenia dolegliwości bólowych po zastosowaniu ryzatryptanu w dawce 5 mg i 10 mg wyniósł około 66% w porównaniu z 47% w grupie placebo. W drugim, większym badaniu (n= 547) w 2 godziny po podaniu leku odsetek pacjentów, u których doszło do złagodzenia dolegliwości bólowych po zastosowaniu produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny w dawce 5 mg wyniósł 59%, a w dawce 10 mg – 74% w porównaniu z 28% w grupie placebo. MAXALT RPD, liofilizat doustny łagodził także towarzyszące napadom migreny nudności, światłowstręt i wrażliwości na dźwięki oraz zmniejszał stopień zaburzeń funkcjonalnych. W jednym z dwóch badań klinicznych z zastosowaniem dawki 10 mg, istotne działanie przeciwbólne obserwowano już po 30 minutach od podania leku (patrz punkt 5.2).

Na podstawie wyników badań, podczas których podawano tabletki doustne można stwierdzić, że ryzatryptan jest skuteczny w leczeniu migreny menstruacyjnej tj. migreny pojawiającej się w okresie 3 dni poprzedzających krwawienie miesięczne lub po jego wystąpieniu.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku 12–17 lat)

Skuteczność produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny oceniano u młodzieży (w wieku 12 – 17 lat) w wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, grupą kontrolną placebo i grupą równoległą (n=570). Wymogiem dla grupy pacjentów był brak odpowiedzi na działanie NLPZ i paracetamolu (acetaminofenu) w wywiadzie. Pacjentom, u których wystąpił migrenowy ból głowy początkowo podano placebo lub ryzatryptan w ciągu 30 minut od pojawienia się migrenowego bólu głowy. U pacjentów, u których po 15 minutach od podania placebo nie uzyskano poprawy, pojedynczy napad migrenowych bólów głowy leczono placebo lub ryzatryptanem. Na podstawie strategii dawkowania dostosowanego do masy ciała pacjenci o masie ciała od 20 kg do <40 kg otrzymywali ryzatryptan w dawce 5 mg, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg przyjmowali ryzatryptan w dawce 10 mg.

W tym badaniu z rozszerzoną populacją obserwowano 9% różnicę pomiędzy grupą leczoną a grupą placebo [31% w grupie ryzatryptanu w porównaniu z 22% w grupie placebo (p=0,025)] w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności w postaci uwolnienia od bólu głowy (całkowite zniesienie umiarkowanego lub silnego bólu głowy) po 2 godzinach od zastosowania leczenia. Nie wykryto istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego w postaci złagodzenia bólu głowy (całkowite zniesienie lub złagodzenie umiarkowanego lub silnego bólu głowy do poziomu bólu łagodnego).

Dzieci (w wieku 6–11 lat)

Skuteczność produktu leczniczego MAXALT RPD, liofilizat doustny oceniano również u dzieci w wieku 6-11 lat w tym samym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo (n=200). Procent pacjentów, u których doszło do całkowitego zniesienia bólu głowy po 2 godzinach od zastosowania leczenia, nie różnił się w sposób istotny statystycznie w grupach pacjentów otrzymujących produkt leczniczy

MAXALT RPD, liofilizat doustny w dawkach 5 mg i 10 mg w porównaniu z pacjentami, którym podano placebo (39,8% w porównaniu z 30,4%, $p=0,269$).

MAXALT RPD, liofilizat doustny umożliwia leczenie napadów migrenowych bólów głowy bez konieczności popijania leku płynem. Dzięki temu lek można przyjąć szybko, nawet, gdy brak płynu do popicia, lub pozwala uniknąć nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych spożyciem płynów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ryzatryptan jest wchłaniany szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Dostępność biologiczna po podaniu liofilizatu doustnego wynosi średnio około 40-45%, a maksymalne stężenie osocze leku (C_{max}) osiągnięte jest średnio w ciągu 1,58 godziny (T_{max}). Maksymalne stężenie osocze ryzatryptanu po podaniu w postaci liofilizatu doustnego jest opóźnione o 30-60 minut w porównaniu z podaniem tabletek.

Wpływ pokarmu: Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu spożycia pokarmu na wchłanianie ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego. W przypadku ryzatryptanu w tabletkach T_{max} wydłuża się o około 1 godzinę, jeśli tabletki przyjmowane są na pełny żołądek. Czas wchłaniania leku może się dodatkowo wydłużyć, kiedy liofilizat doustny podawany jest po posiłku.

Dystrybucja

Ryzatryptan w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (14%). Objętość dystrybucji wynosi około 140 litrów u mężczyzn i około 110 litrów u kobiet.

Metabolizm

Ryzatryptan jest metabolizowany głównie poprzez oksydacyjną deaminację przy udziale oksydazy monoaminowej typu A (MAO-A) do kwasu indoliloctowego, który jest farmakologicznie nieaktywny. W mniejszym zakresie wytwarzany jest metabolit N-monodemetylowy ryzatryptanu o zbliżonej do związku macierzystego aktywności wobec receptorów $5HT_{1B/1D}$, który nie wpływa jednak w sposób istotny na farmakodynamiczne działanie ryzatryptanu. Stężenie osocze N-monodemetyloryzatriptanu stanowi około 14% stężenia osocze związku macierzystego, a szybkość eliminacji tego metabolitu jest podobna jak związku macierzystego. Inne metabolity o mniejszym znaczeniu to N-tlenek, 6-hydroksypochodna oraz 6-hydroksypochodna (sprzężona z siarczanami). Żaden z tych mniej znaczących metabolitów nie jest aktywny farmakologicznie. Po podaniu doustnym ryzatryptanu znakowanego izotopem ^{14}C , ryzatryptan odpowiada za około 17% radioaktywności osocza.

Eliminacja

Po podaniu leku dożylnie wartość AUC u mężczyzn wzrasta proporcjonalnie, a u kobiet prawie proporcjonalnie do wysokości dawek w zakresie 10-60 $\mu g/kg$. Po podaniu doustnym wartość AUC wzrasta prawie proporcjonalnie do wysokości dawek w zakresie 2,5-10 mg. Okres półtrwania ryzatryptanu w osoczu u mężczyzn i kobiet wynosi około 2-3 godziny. Klirens osoczowy ryzatryptanu wynosi około 1000-1500 ml/min u mężczyzn i około 900-1100 ml/min u kobiet, z czego około 20-30% stanowi klirens nerkowy. Po podaniu doustnym ryzatryptanu znakowanego izotopem ^{14}C , około 80% podanej dawki odzyskiwano w moczu, a około 10% w kale, co wskazuje na to, że metabolity wydalane są głównie przez nerki.

Zgodnie z wynikami badań metabolizmu pierwszego przejścia, około 14% podanej doustnie dawki ryzatryptanu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, natomiast 51% w postaci

zmetabolizowanej do kwasu indoliloctowego. Nie więcej jak 1% wydalane jest z moczem jako aktywny metabolit N-monodemetylowy.

W przypadku podawania ryzatryptanu w maksymalnych dawkach dobowych, nie obserwuje się akumulacji leku w osoczu podczas kolejnych dni.

Szczególne grupy pacjentów

Poniższe dane pochodzą z badań prowadzonych z zastosowaniem leku w postaci tabletek do stosowania doustnego.

Pacjenci z napadem migrenowego bólu głowy: Napad migrenowego bólu głowy nie wpływa na farmakokinetykę ryzatryptanu.

Płeć: Wartość AUC ryzatryptanu (dawka doustna w wysokości 10 mg) była o około 25% mniejsza u mężczyzn niż u kobiet, wartość C_{max} była o 11% niższa, a T_{max} osiągnięte było w przybliżeniu w tym samym czasie. Te wyraźne różnice farmakokinetyki produktu nie miały znaczenia klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku: U osób w podeszłym wieku (od 65 do 77 lat) stężenie osoczkowe ryzatryptanu po podaniu tabletek było zbliżone do stężeń obserwowanych u młodych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież: U dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat cierpiących na migrenowe bóle głowy przeprowadzono badanie farmakokinetyczne dotyczące ryzatryptanu (w postaci liofilizatu doustnego). Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała 20–39 kg po podaniu pojedynczej dawki 5 mg ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego lub po podaniu dawki 10 mg ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego dzieciom i młodzieży o masie ciała ≥ 40 kg wyniosła odpowiednio: o 15% mniej i o 17% więcej w porównaniu z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego pacjentom dorosłym. Znaczenie kliniczne tych różnic nie zostało wyjaśnione.

Zaburzenia czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh): Po podaniu doustnym tabletek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi łagodną marskością alkoholową stężenie osoczkowe ryzatryptanu było podobne jak u młodych osób płci męskiej i żeńskiej. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 punktów w skali Child-Pugh) obserwowano istotne zwiększenie wartości AUC (o 50%) i C_{max} (o 25%). Parametry farmakokinetyczne nie były badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>7 punktów w skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10-60 ml/min/1,73 m²) wartość AUC ryzatryptanu po podaniu leku w tabletkach nie różniła się istotnie od obserwowanej u zdrowych osób. U pacjentów hemodializowanych (klirens kreatyniny <10 ml/min/1,73 m²) wartość AUC ryzatryptanu była o około 44% większa niż u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Maksymalne stężenie osoczkowe ryzatryptanu u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek było podobne jak u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu, farmakologicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa, farmakokinetyki i metabolizmu nie wskazują na zagrożenie u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna, mannitol (E421), glicyna, aspartam (E951), aromat miętowy (w składzie: olejek miętowy, maltodekstryna, dekstryna).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC/PVDC zawierający 1 liofilizat doustny, w aluminiowej saszetce w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają po 2, 3, 6, 12 lub 18 porcji liofilizatu doustnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg – 18566
10 mg – 18567

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 sierpnia 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28 czerwca 2020 r.