

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Migrenofen, 10 mg, lamelki rozpadające się w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 14,530 mg ryzatryptanu benzoesu (co odpowiada 10 mg ryzatryptanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej.

Biała, prostokątna, nieprzezroczysta, nielepiąca się lamelka rozpadająca się w jamie ustnej o wymiarach 25 mm x 30 mm.

.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu leczniczego Migrenofen w postaci lamelek rozpadających się w jamie ustnej nie należy stosować profilaktycznie.

Dawkowanie

Dorośli w wieku powyżej 18 lat: zalecana dawka wynosi 10 mg.

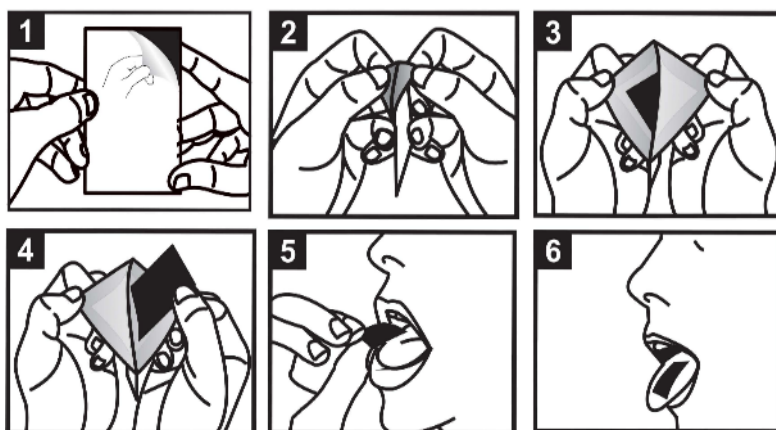
Sposób podawania

Podanie doustne.

Doustna lamelka zapakowana jest w trójwarstwową laminowaną saszetkę aluminiową. Pacjentów należy poinstruować, aby wyjmowali lamelki z saszetek, suchymi rękami, bezpośrednio przed przyjęciem leku. Lamelkę należy umieścić na języku, gdzie rozpuści się, po czym zostanie połknięta ze śliną. W razie potrzeby można popić płynem.

Instrukcja użycia

Ważne: Nie należy dotykać lamelki mokrymi rękami!



Sposób użycia:

Krok 1. Trzymać saszetkę tylną powierzchnią do siebie. Znaleźć strzałkę z boku, w górnym rogu saszetki, i trzymać saszetkę tak, aby bok ze strzałką był skierowany ku górze. Ten bok saszetki jest tylko częściowo sklejony. Dwa rogi saszetki są niesklejone, aby umożliwić otwarcie saszetki.

Krok 2. Chwycić oba niesklejone rogi saszetki w miejscu wskazanym strzałką. Delikatnie pociągać w przeciwnych kierunkach oba rogi saszetki, otwierając tym samym saszetkę.

Krok 3. Kontynuować ten ruch do momentu, gdy obie warstwy będą niemal całkowicie rozdzielone. Wewnątrz saszetki ukaże się lamelka. Nie ma potrzeby całkowicie rozrywać saszetki, by dostać się do lamelki z lekiem.

Kroki 4, 5 i 6. Delikatnie wyjąć z saszetki lamelkę i umieścić ją na języku. Lamelka rozpuści się w ciągu kilku sekund.

Kolejne przyjęcie dawki leku: Przerwa między kolejnymi dawkami powinna wynosić co najmniej dwie godziny; w ciągu 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż dwie dawki.

- *jeśli w ciągu 24 godzin wystąpi kolejny napad bólu głowy:* jeżeli po ustąpieniu objawów po pierwszym ataku wystąpi ponowny napad bólu głowy, można przyjąć następną dawkę. Należy przestrzegać opisanych wyżej ograniczeń w dawkowaniu.
- *w przypadku braku skuteczności:* podczas kontrolowanych badań klinicznych 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 przyjmować mniejszą dawkę (5 mg) ryzatryptanu, zwłaszcza, jeżeli należą do jednej z poniższych grup:

- Pacjenci przyjmujący propranolol. Osoby te powinny przyjmować propranolol co najmniej dwie godziny przed lub po przyjęciu ryzatryptanu (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 dwie godziny; w ciągu 24 godzin nie należy przyjmować więcej niż dwie dawki.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Migrenofen 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 i skuteczności stosowania 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 monoaminoooksydazy (MAO) lub stosowanie w ciągu dwóch tygodni po przerwaniu leczenia inhibitorem monoaminoooksydazy (patrz punkt 4.5).

Ryzatryptan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek.

Ryzatryptan jest przeciwwskazany u pacjentów po przebytych incydencie naczyniowo-mózgowym lub przemijającym napadzie niedokrwiennym (ang. transient ischemic attack, TIA).

Umiarkowanie ciężkie i ciężkie nadciśnienie tętnicze lub nieleczone łagodne nadciśnienie tętnicze.

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

Ryzatryptan może być stosowany tylko u pacjentów z jednoznacznym rozpoznaniem migreny. Nie należy go stosować u pacjentów z migreną podstawną lub porażenną.

Nie należy stosować ryzatryptanu u pacjentów z „nietypowymi” bólami głowy, które mogą być związane z innymi potencjalnie ciężkimi schorzeniami (np. incydent naczyniowo-mózgowy, pęknięty tętniak mózgu) – u pacjentów tych 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 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 tętniczym, cukrzycą, palącym tytoń lub stosującym farmakologiczne substytuty nikotyny, mężczyznom w wieku powyżej 40 lat, kobietom po menopauzie, pacjentom z blokiem odnogi pęczka Hisa lub osobom z istotnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby niedokrwiennej serca). Incydenty sercowo-naczyniowe występowały w bardzo rzadkich przypadkach u osób bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, którym podawano leki z grupy agonistów 5-HT₁. Ryzatryptanu nie należy stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca (patrz punkt 4.3).

Badania kardiologiczne mogą nie wykazać istniejących chorób serca; w bardzo rzadkich przypadkach podawanie agonistów 5-HT₁ powodowało poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca nie powinni przyjmować produktu Migrenofen (patrz punkt 4.3).

Stosowanie leków z grupy agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} wiązano z występowaniem skurczu naczyń wieńcowych. W rzadkich przypadkach obserwowano niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał serca podczas stosowania agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}, w tym ryzatryptanu (patrz punkt 4.8).

Nie należy stosować innych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} (np. sumatryptanu) jednocześnie z ryzatryptanem (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 sześć godzin. Przed podaniem ryzatryptanu powinny upłynąć 24 godziny od podania preparatu zawierającego ergotaminę. Pomimo, że w klinicznym badaniu farmakologicznym, w ramach którego 16 zdrowym mężczyznom podano doustnie ryzatryptan i parenteralnie ergotaminę, nie zaobserwowano działania naczynioskurczowego, takie działanie jest teoretycznie możliwe (patrz punkt 4.3).

Przy jednoczesnym leczeniu tryptanami i selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) obserwowano występowanie zespołu serotoninowego (w tym zaburzenia stanu psychicznego, 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 na początku leczenia lub w momencie zwiększenia dawki lub dołączenia innego leku serotoninergicznego (patrz punkt 4.5).

Występowanie działań niepożądanych może nasilić się podczas jednoczesnego podawania tryptanów (agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}) i preparatów roślinnych 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 naczynioruchowy języka lub gardła, pacjenta należy otoczyć opieką medyczną aż do ustąpienia objawów. Leczenie ryzatryptanem należy niezwłocznie przerwać i zastąpić lekiem z innej grupy terapeutycznej.

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

Polekowy ból głowy

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzana 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 agoniści receptora 5-HT_{1B/1D}: Ze względu na działanie addytywne jednoczesne stosowanie ryzatryptanu i ergotaminy, pochodnych alkaloidów 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 tętniczego. Takie skojarzenie leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory monoaminooksydazy: Ryzatryptan metabolizowany jest głównie przez monoaminooksydazę typu A (MAO-A). Podczas jednoczesnego stosowania selektywnego i odwracalnego inhibitora MAO-A stwierdzono wzrost stężenia osocznego ryzatryptanu i jego aktywnego N-monodemetylowego metabolitu. Podobnego lub silniejszego działania można oczekiwać w przypadku zastosowania nieselektywnych, odwracalnych (np. linezolid) i nieodwracalnych inhibitorów MAO. Ze względu na ryzyko wywołania skurczu tętnic wieńcowych i nadciśnienia tętniczego, stosowanie ryzatryptanu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO (patrz punkt 4.3).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: Stężenie ryzatryptanu w osoczu może być zwiększone przez jednoczesne podawanie propranololu. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest interakcja pomiędzy 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 należy stosować ryzatryptan w dawce 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) oraz tryptanów zgłaszano przypadki wystąpienia objawów odpowiadających

zespołowi serotoninowemu (np. zaburzenia 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 podawany pacjentom przyjmującym substraty 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 w osoczu znacznie przewyższających stężenia terapeutyczne stosowane u ludzi (ponad 500-krotnie).

Ciąża

Umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300-1000 wyników ciąży) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe po narażeniu na ryzatryptan w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące stosowania ryzatryptanu w drugim i trzecim trymestrze ciąży są ograniczone. Można rozważyć stosowanie ryzatryptanu w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Karmienie piersią

Ryzatryptan jest wydzielany do mleka ludzkiego w małych stężeniach, a średnia względna dawka dla niemowlęcia jest mniejsza niż <1% (mniej niż 6% w najgorszym przypadku na podstawie C_{max} w mleku kobiecym). Należy zachować ostrożność podając ryzatryptan kobietom karmiącym piersią. Narażenie niemowlęcia można zminimalizować poprzez unikanie karmienia piersią przez 12 godzin po przyjęciu ryzatryptanu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Migrena lub leczenie ryzatryptanem mogą u niektórych pacjentów wywoływać senność. U niektórych pacjentów przyjmujących ryzatryptan obserwowano występowanie zawrotów głowy. Z tego względu pacjenci powinni dokonać samooceny możliwości wykonywania skomplikowanych czynności podczas napadów migreny i po podaniu ryzatryptanu.

4.8 Działania niepożądane

W ramach kontrolowanych badań klinicznych trwających przez okres jednego roku przeprowadzono ocenę ryzatryptanu u 8630 dorosłych pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: zawroty głowy, senność i osłabienie i(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 [$\leq 1/10\,000$] oraz nieznana [częstość 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, zaburzenia smaku lub nieprzyjemny smak, drżenie, omdlenia.

Częstość nieznana: napady drgawkowe, 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 tętnicze, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.

Częstość nieznana: niedokrwienie kończyn.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: uczucie dyskomfortu 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 układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej:

Często: miejscowe uczucie ciężkości, bóle szyi, sztywność.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie, ból brzucha lub ból w klatce 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 40 21 301,

fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 (kobiety 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) bezpośrednio 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 nadciśnienie lub inne, cięższe zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów z podejrzeniem przedawkowania ryzatryptanu należy rozważyć usunięcie leku z przewodu pokarmowego (np. płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywnego). Należy nieprzerwanie monitorować stan kliniczny pacjenta i zapis EKG przez co najmniej 12 godzin, nawet jeśli nie stwierdza się objawów klinicznych.

Nie wiadomo, czy hemodializa lub dializa otrzewnowa wpływają 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: Selektywny agonista receptora serotoninowego (5HT_{1B/1D}).

Ryzatryptan jest selektywnym agonistą o wysokim powinowactwie do ludzkich receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} i ma niewielki wpływ 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

Osoby dorosłe

Skuteczność działania ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego w leczeniu ostrej fazy napadu bólu migrenowego głowy ustalono w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną placebo, których projekty były podobne jak w badaniach z zastosowaniem ryzatryptanu w postaci tabletek. W pierwszym badaniu (n=311) w 2 godziny po podaniu liofilizatu doustnego, odsetek pacjentów, u których doszło do złagodzenia dolegliwości bólowych po zastosowaniu ryzatryptanu w dawkach 5 mg i 10 mg, wyniósł około 66% w porównaniu z 47% w grupie placebo. W większym badaniu (n=547) 2 godziny po podaniu leku odsetek pacjentów, u których nastąpiło złagodzenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego w dawce 5 mg wyniósł 59%, a w dawce 10 mg – 74% w porównaniu z 28% w grupie placebo. Ryzatryptan w postaci liofilizatu doustnego łagodził także towarzyszące napadom migreny nudności, światłowstręt i wrażliwość na dźwięki oraz zmniejszał stopień zaburzeń funkcjonalnych. W jednym z dwóch badań klinicznych z zastosowaniem dawki 10 mg po 30 minutach od podania leku wystąpiło znaczne złagodzenie bólu (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 ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego oceniano u młodzieży (w wieku 12–17 lat) w wieloośrodkowym 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 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. Dawkowanie dostosowano do masy ciała pacjenta: 20 kg do <40 kg - 5 mg ryzatryptanu; ≥ 40 kg - 10 mg ryzatryptanu.

W tym badaniu z rozszerzoną populacją zaobserwowano 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 pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w postaci uwolnienia od bólu głowy (całkowite zniesienie umiarkowanego lub silnego bólu głowy) po 2 godzinach od zastosowania leczenia. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego w postaci złagodzenia bólu głowy (całkowite zniesienie umiarkowanego lub silnego bólu głowy bądź jego złagodzenie do poziomu bólu łagodnego).

Dzieci (w wieku 6–11 lat)

Skuteczność ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego oceniano również u dzieci w wieku od 6 do 11 lat w tym samym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo ($n=200$). Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowite zniesienie bólu głowy po 2 godzinach od zastosowania leczenia, nie różnił się w sposób statystycznie istotny pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących ryzatryptan w dawkach 5 mg i 10 mg w porównaniu z grupami pacjentów, którym podano placebo (39,8% w porównaniu z 30,4%, $p=0,269$).

Ryzatryptan w postaci liofilizatu doustnego umożliwia leczenie napadów migrenowych bólów głowy bez konieczności popicia leku płynem. Dzięki temu lek można przyjąć szybko, nawet gdy brak jest płynu do popicia lub aby uniknąć nasilenia objawów żołądkowo-jelitowych wywołanych spożyciem płynów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ryzatryptan jest szybko i całkowicie wchłaniany. Dostępność biologiczna po podaniu liofilizatu doustnego wynosi średnio około 40–45%, a maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) osiągane jest średnio w ciągu 1,58 godziny ($T_{\max}$). Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu ryzatryptanu w postaci liofilizatu doustnego jest opóźnione o 30–60 minut w porównaniu z podaniem standardowych tabletek.

Wpływ pokarmu: Nie badano wpływu pokarmu na wchłanianie ryzatryptanu z lametek rozpadających się w jamie ustnej. W przypadku ryzatryptanu w tabletkach $T_{\max}$ wydłuża się o około 1 godzinę, jeśli

tabletki przyjmowane są po posiłku. Wchłanianie leku może się dodatkowo opóźnić, jeśli liofilizat doustny zostanie przyjęty po posiłku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ryzatryptan jest metabolizowany do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu kwasu indolooctowego głównie poprzez oksydacyjną deaminację przy udziale monoaminooksydazy-A (MAO-A). W mniejszym zakresie wytwarzany jest metabolit N-monodemetylowy ryzatryptanu, o zbliżonej do związku macierzystego aktywności wobec receptorów 5-HT_{1B/1D}, który nie wpływa jednak w sposób istotny na farmakodynamiczne działanie ryzatryptanu. Stężenie N-monodemetyloryzatryptanu w osoczu stanowi około 14% stężenia związku macierzystego, a szybkość eliminacji tego metabolitu jest w przybliżeniu taka sama jak związku macierzystego. Metabolity o mniejszym znaczeniu to N-tlenek, 6-hydroksypochodna oraz 6-hydroksypochodna sprzężona z siarczanami. Żaden z tych metabolitów nie jest aktywny farmakologicznie. Po podaniu doustnym ryzatryptanu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, ryzatryptan odpowiadał za około 17% radioaktywności osocza.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym, w zakresie dawek 10–60 µg/kg, AUC wzrasta proporcjonalnie u mężczyzn i prawie proporcjonalnie u kobiet. Po podaniu doustnym AUC wzrasta niemal proporcjonalnie do dawek w zakresie 2,5–10 mg. Okres półtrwania ryzatryptanu w osoczu u mężczyzn i kobiet wynosi około 2–3 godzin. 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 węgla ¹⁴C około 80% podanej dawki było wydalone z moczem, a około 10% – z kałem, co wskazuje na to, że metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Zgodnie z wynikami badań metabolizmu pierwszego przejścia, około 14% podanej doustnie dawki ryzatryptanu wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej, natomiast 51% w postaci zmetabolizowanej do kwasu indolooctowego. Nie więcej niż 1% wydalone jest z moczem jako aktywny metabolit N-monodemetylowy.

W przypadku podawania ryzatryptanu w maksymalnych dawkach dobowych, nie obserwuje się kumulacji leku w osoczu w kolejnych dniach.

Szczególne grupy pacjentów

Poniższe dane pochodzą z badań prowadzonych z zastosowaniem leku w postaci standardowych tabletek.

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

Płeć: Wartość AUC ryzatryptanu (dawka doustna 10 mg) była o około 25% mniejsza u mężczyzn niż u kobiet, wartość $C_{\max}$ była o 11% niższa, a $T_{\max}$ osiągane było w przybliżeniu w tym samym czasie. Te 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: Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne ryzatryptanu (w postaci liofilizatu doustnego) u dzieci i młodzieży z migreną w wieku 6–17 lat. 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 była odpowiednio o 15% niższa i o 17% wyższa w porównaniu z ekspozycją po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ryzatryptanu pacjentom dorosłym. Znaczenie kliniczne tych różnic jest nieznaczące.

Zaburzenia czynności wątroby (5–6 punktów w skali Childa-Pugha): Po podaniu doustnym tabletek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spowodowanymi łagodną marskością alkoholową stężenie ryzatryptanu w osoczu było podobne jak u młodych osób płci męskiej i żeńskiej. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 punktów w skali Childa-Pugha) zaobserwowano znaczny wzrost 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 Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 10–60 ml/min/1,73 m²) wartość AUC ryzatryptanu nie różniła się istotnie od wartości u osób zdrowych. U pacjentów hemodializowanych (klirens kreatyniny <10 ml/min/1,73 m²) wartość AUC ryzatryptanu była o około 44% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie ryzatryptanu w osoczu 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 po podaniu wielokrotnym, 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

Hypromeloza

Glicerol

Glikol propylenowy (E 1520)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Sukraloza

Olejek eteryczny mięty polnej z obniżoną zawartością mentolu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej jest zapakowana w saszetkę z LDPE/Aluminium/PET
Saszetki umieszczone są w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 2 x 1 lamelka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28227

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 luty 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO