

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAXALT, 10 mg suukaudsed lüofilisaadid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suukaudne lüofilisaat sisaldab 14,53 mg risatriptaanbensoaati (vastab 10 mg risatriptaanile).

Teadaolevat toimet omav abiaine: 3,75 mg aspartaami (E951) 10 mg suukaudses lüofilisaadis.

INN. *Rizatriptanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lüofilisaat.

10 mg suukaudsed lüofilisaadid on valged kuni valkjad ümmargused piparmündimaitsetelised, mille ühel küljel on nelinurka meenutav kujutis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Auraga või aurata migreeni peavalufaasi ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

MAXALTi suukaudseid lüofilisaate ei tohi kasutada profülaktiliselt.

MAXALTi suukaudseid lüofilisaate ei pea võtma koos vedelikuga.

Suukaudne lüofilisaat on pakitud alumiiniumkotikeses olevasse blisterpakendisse. Patsiente tuleb õpetada, et nad eemaldaksid blisterpakendi välisümbrisest alles enne annuse võtmist. Blisterpakk tuleb avada kuivade kätega ja suukaudne lüofilisaat panna keelele, kus see lahustub; seejärel tuleb ravim süljega alla neelata.

Suukaudset lüofilisaati saab kasutada olukordades, kui vedelikku ei ole.

Annustamine

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Soovitatav annus on 10 mg.

Korduv annustamine: annuste vahele peab jääma vähemalt 2-tunnine vahe. 24 tunni jooksul ei tohi võtta rohkem kui 2 annust.

- *Peavalu kordumisel 24 tunni jooksul:* kui peavalu taastub pärast esmase hoo leevenemist, võib võtta ühe lisaannuse. Järgida tuleb ülaltoodud annustamisjuhendit.

- *Pärast esmast ravile mittereageerimist:* kontrollitud uuringutes ei ole uuritud teise annuse manustamise tõhusust juhul, kui esmane annus sama hoogu ei leevendanud. Seega ei tohi võtta sama hoo korral teist annust, kui esimese annusega ei ole antud patsiendil valu leevenenud.

Kliinilised uuringud on näidanud, et patsiendid, kellel üks hoog ravile ei allu, reageerivad tõenäoliselt siiski ravile järgmiste hoogude korral.

Järgmised patsiendirühmad ei tohi MAXALT 10 mg võtta:

- propranoolravi saavad patsiendid (vt lõik 4.5);
- kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkusega patsiendid;
- kerge või keskmise raskusega maksapuudulikkusega patsiendid.

Lapsed

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

MAXALTi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Risatriptaani ohutust ja tõhusust üle 65-aastastel patsientidel ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus risatriptaani või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne manustamine või kasutamine 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Raske maksa- või neerupuudulikkus.

Läbipõetud ajuveresoonekonna ägeda haigusega või peaaegu transitoorse isheemia atakiga patsiendid.

Mõõduka raskusega või raske hüpertensioon või ravimata kerge hüpertensioon.

Teadaolev südame koronaararteri haigus, sh südame isheemiatõbi (stenokardia, anamneesis südamelihase infarkt või dokumenteeritud valuta isheemia), südame isheemiatõve kaebused ja sümptomid või Prinzmetali stenokardia.

Perifeersete veresoonte haigus.

Risatriptaani ja ergotamiini, ergotamiini derivaatide (sh metüsergiid) või teiste 5HT_{1B/1D}-retseptori agonistide samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

MAXALTi suukaudseid lüofilisaate tohib manustada ainult patsientidele, kellel on kindlalt diagnoositud migreen. MAXALTi suukaudseid lüofilisaate ei tohi manustada basilaarse või hemipleegilise migreeniga patsientidele.

MAXALTi suukaudseid lüofilisaate ei tohi kasutada atüüpiliste peavalude raviks, nt potentsiaalselt raskete haigustega seotud (nt ajuveresoonekonna äge haigus, aneurüsmi ruptuur) peavalude korral, mille puhul ajuveresoonte vasokonstriksioon võib olla kahjulik.

Risatriptaan võib olla seotud mööduvate sümptomitega, sh rindkerevalu ja pigistustunne, mis võivad olla intensiivsed ja hõlmata ka kurgupiirkonda (vt lõik 4.8). Juhul, kui arvatakse, et need sümptomid viitavad südame isheemiatõvele, ei tohi uut annust võtta ja seisundit tuleb vastavalt hinnata.

Sarnaselt teiste 5HT_{1B/1D}-retseptori agonistidega ei tohi risatriptaani enne eelneva hindamiseta manustada patsientidele, kellel tõenäoliselt esineb diagnoosimata südamehaigus või kellel esineb koronaartõve risk (nt hüpertensiooniga, suhkurtõvega patsiendid, suitsetajad või nikotiinasendusravi kasutajad, üle 40-aastased mehed, postmenopausaalsed naised, Hisi kimbu sääre blokaadiga patsiendid ja suure perekondliku koronaartõve riskiga patsiendid). Südameuuringutega ei pruugita identifitseerida kõiki südamehaigustega patsiente ja väga harvadel juhtudel on kaasuva südame-veresoonkonna haigusega patsientidel 5HT₁ agonistide manustamisel esinenud tõsiseid südameprobleeme. Teadaoleva koronaartõvega patsientidele ei tohi MAXALTi suukaudseid lüofilisaate anda (vt lõik 4.3).

5HT_{1B/1D}-retseptori agoniste on seostatud koronaararterite vasospasmiga. Harvadel juhtudel on 5HT_{1B/1D}-retseptori agonistidega, sh MAXALTiga, kirjeldatud müokardi isheemiat või infarkti (vt lõik 4.8).

MAXALTi suukaudsete lüofilisaatidega koos ei tohi kasutada teisi 5HT_{1B/1D} agoniste (nt sumatriptaani) (vt lõik 4.5).

Risatriptaani kasutamise järel on soovitatav oodata vähemalt 6 tundi enne ergotamiini tüüpi ravimi (nt ergotamiin, dihidroergotamiin või metüsergiid) manustamist. Pärast ergotamiini sisaldava preparaadi manustamist tuleb oodata vähemalt 24 tundi enne risatriptaani manustamist. Kuigi aditiivseid vasospastilisi toimeid ei täheldatud kliinilises farmakoloogilises uuringus, milles 16 tervele mehele manustati suukaudset risatriptaani ja parenteraalset ergotamiini, on need aditiivsed toimed teoreetiliselt võimalikud (vt lõik 4.3).

Pärast üheaegset ravi triptaanide ja serotoniini selektiivse tagasihaarde inhibiitorite (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) või serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (*serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*, SNRI) on kirjeldatud serotoniini sündroomi (sh häiritud vaimset seisundit, autonoomset ebastabiilsust ja neuromuskulaarseid kõrvalekaldeid). Need reaktsioonid võivad olla rasked. Kui samaaegne ravi risatriptaani ja SSRI või SNRIga on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsiendi vastav jälgimine, eriti ravi alustamise, annuse suurendamise või teise serotoniinergilise ravimi lisamise ajal (vt lõik 4.5).

Kõrvaltoimed võivad olla sagedasemad triptaanide (5HT_{1B/1D} agonistid) ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide üheaegsel kasutamisel.

Triptaanidega, sealhulgas risatriptaaniga ravitud patsientidel võib tekkida angioödeem (nt näo-, keele- ja neeluturse). Kui tekib keele või neelu angioödeem, tuleb patsienti jälgida kuni sümptomite lahenumiseni. Ravi tuleb kohe katkestada ning ravi tuleb jätkata teise ravimiklassi kuuluva ravimiga.

Fenüülketonuuriaga patsiendid. Fenüülketonuuriaga patsiente tuleb informeerida, et fenüülalaniin võib olla kahjulik. MAXALTi suukaudsed lüofilisaadid sisaldavad aspartaami (mis on fenüülalaniini allikas). Üks 10 mg suukaudne lüofilisaat sisaldab 3,75 mg aspartaami.

Koostoimete võimalust tuleb kaaluda siis, kui risatriptaani manustada CYP 2D6 substraate kasutavatele patsientidele (vt lõik 4.5).

Ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu

Ükskõik millise valuvaigisti kasutamine peavalu vastu võib muuta peavalu tugevamaks. Selle situatsiooni esinemisel või kahtlustamisel tuleb pöörduda arsti poole ja ravi katkestada. Ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu diagnoosi tuleb kahtlustada patsientidel, kellel on sagedased või igapäevased peavalud vaatamata peavaluravimite igapäevasele kasutamisele (või sellest tingituna).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ergotamiin, ergotamiini derivaadid (sh metüsergiid), teised 5HT_{1B/1D}-retseptori agonistid: aditiivse toime tõttu suurendab risatriptaani ja ergotamiini, ergotamiini derivaatide (sh metüsergiidi) või teiste 5HT_{1B/1D}-retseptori agonistide (nt sumatriptaani, solmitriptaani, naratriptaani) samaaegne kasutamine

koronaarterite vasokonstriksiooni riski ja hüpertensiivseid toimeid. See kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid: risatriptaani metabolismeeringut peamiselt monoaminooksüdaasi 'A' subtüübi poolt (MAO-A). Risatriptaani ja selle aktiivse N-monodesmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon suurenes selektiivse pöörduva MAO-A inhibiitori samaaegsel manustamisel. Sarnaseid või suuremaid toimeid eeldati mitteselektiivsete pöörduvate (nt linesoliid) ja pöördumatute MAO inhibiitoritega. Koronaarterite vasokonstriksiooni ja hüpertensiooni episoodide riski tõttu on MAXALTi suukaudsete lüofilisaatide manustamine MAO inhibiitoreid võtvatele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Beetablokaatorid: risatriptaani plasmakontsentratsioon võib suurenedada propranolooli samaaegsel manustamisel. See suurenemine on kõige tõenäolisemalt tingitud kahe ravimi esmase maksapassaaži metaboolsest koostoimest, sest MAO-A osaleb nii risatriptaani kui ka propranolooli metabolismis. See koostoime põhjustab AUC ja C_{max} keskmise suurenemise 70...80% võrra. Propranolooli saavad patsiendid ei tohi MAXALT 10 mg võtta (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoime uuringus ei mõjutanud nadolool ja metoprolool risatriptaani plasmakontsentratsiooni.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid / serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid ja serotoniini sündroom: pärast SSRIde või SNRIde ja triptaanide kasutamist on kirjeldatud patsiente, kelle sümptomid vastavad serotoniini sündroomile (sh häiritud vaimne seisund, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed kõrvalekalded) (vt lõik 4.4).

In vitro uuringud näitavad, et risatriptaan inhibeerib tsütokroom P450 2D6 (CYP 2D6) ensüümi. Kliinilised koostoimete andmed ei ole kättesaadavad. Koostoimete võimalust tuleb kaaluda siis, kui risatriptaani manustada CYP 2D6 substraate kasutavatele patsientidele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed näitavad minimaalset mõju fertiilsusele plasmakontsentratsioonide korral, mis ületavad terapeutilist kontsentratsiooni inimestel (rohkem kui 500-kordselt).

Rasedus

Risatriptaani kasutamise ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes ei ole näidatud kahjulikke toimeid embrüo või loote arengule ega tiinusele, sünnituse kulule ja sünnijärgsele arengule raviannust ületavate tasemetel juures.

Kuna loomadelt tehtud reproduktiivsed ja arengu uuringud ei ennusta alati täpselt toimet inimesel, ei tohi MAXALTi suukaudseid lüofilisaate raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kindlalt vajalik.

Imetamine

Rottidel tehtud uuringutes näidati väga kõrget risatriptaani kontsentratsiooni piimas. Võõrutuseelsete rotipoegade kehmassi väga kergelt ja mööduvat vähenemist täheldati vaid inimestele mõeldud maksimaalsetest soovitatud kliinilistest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Andmed inimeste kohta puuduvad.

Seega tuleb risatriptaani manustamisel imetavatele naistele olla ettevaatlik. Imiku kokkupuudet ravimiga tuleb minimeerida, vältides imetamist 24 tunni jooksul pärast ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Migreen või ravi MAXALTi suukaudsete lüofilisaatidega võib mõnel patsiendil põhjustada somnolentsust. Mõnel MAXALTi suukaudseid lüofilisaate saaval patsiendil on kirjeldatud ka pearinglust. Seega peavad patsiendid hindama oma võimet teha keerukaid toiminguid migreenihoogude ajal ja pärast MAXALTi suukaudsete lüofilisaatide manustamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilistes uuringutes hinnati MAXALTi toimet kuni ühe aasta jooksul 8630-l täiskasvanud patsiendil. Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes hinnatud kõrvaltoimed olid pearinglus, somnolentsus ja asteenia/väsimus. Kliinilistes uuringutes on hinnatud ja/või turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

[väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)]

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioon, anafülaksia / anafülaktoidne reaktsioon.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.

Aeg-ajalt: desorientatsioon, närvilisus.

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, somnolentsus, paresteesia, peavalu, hüpesteesia, langenud vaimse töö täpsus.

Aeg-ajalt: ataksia, vertiigo, düsgeusia / halb maitse, treemor, süngoop.

Teadmata: krampid, serotoniini sündroom.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: hägune nägemine.

Südame häired

Sage: südamepekslemine.

Aeg-ajalt: rütmihäire, kõrvalekalded EKGs, tahhükardia.

Harv: ajuveresoonekonna äge haigus (enamik neist kõrvaltoimetest on kirjeldatud patsientidel, kellel esinesid koronaartõve ennustavad riskifaktorid), bradükardia.

Teadmata: müokardiisheemia või -infarkt (enamik neist kõrvaltoimetest on kirjeldatud patsientidel, kellel esinesid koronaartõve ennustavad riskifaktorid).

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hüpertensioon, kuumahood/õhetus.

Teadmata: perifeersete veresoonte isheemia.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: ebamugavustunne neelus.

Aeg-ajalt: düspnoe.

Harv: vilistav hingamine.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, suukuivus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia.

Aeg-ajalt: janu.

Teadmata: isheemiline koliit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahaõhetus.

Aeg-ajalt: kihelus, urtikaaria, angioödeem (nt näo-, keele-, neeluturse) (angioödeemi kohta vt ka lõik 4.4), lööve, higistamine.

Teadmata: toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Lihask skeleti ja sidekoe kahjustused

Sage: regionaalne raskustunne, kaelavalu, jäikus.

Aeg-ajalt: regionaalne pigistustunne, lihasnõrkus, näovalu, müalgia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia/väsimus, valu kõhus või rindkeres.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Risatriptaani 40 mg (manustatuna kas ühe või kahe annusena 2-tunnise manustamisintervalliga) oli rohkem kui 300-l täiskasvanud patsiendil üldiselt hästi talutav. Kõige sagedasemad ravimitega seotud kõrvaltoimed olid pearinglus ja somnolentsus.

Kliinilises farmakoloogilises uuringus, milles 12-le täiskasvanud uuritavale manustati risatriptaani kumulatiivses annuses kokku 80 mg (manustatuna nelja tunni jooksul), esines kahel uuritaval süngoop ja/või bradükardia. Ühel uuritaval – 29-aastaselt naisel – tekkis oksendamine, bradükardia ja pearinglus kolm tundi pärast 80 mg risatriptaani saamist (manustatuna kahe tunni jooksul). Üks tund pärast teiste sümptomite algust täheldati atropiinile reageerivat kolmanda astme AV-blokaadi. Teisel uuritaval – 25-aastaselt mehel – tekkis mööduv pearinglus, süngoop, inkontinents ja 5-sekundiline süstoalne paus (EKG-monitoril) kohe pärast valulikku veenipunktsiooni. Veenipunktsioon tehti kaks tundi pärast seda, kui uuritav oli saanud 80 mg risatriptaani (manustatuna nelja tunni jooksul).

Lisaks sellele võib risatriptaani farmakoloogia põhjal üleannustamise korral esineda hüpertensiooni või raskemaid südame-veresoonkonna sümptomeid. MAXALTi suukaudsete lüofilisaatide üleannustamise kahtlusega patsientidel tuleb kaaluda seedetrakti dekontaminatsiooni (nt maoloputus, millele järgneb aktiivsõe manustamine). Kliinilist ja elektrokardiograafilist jälgimist tuleb jätkata vähemalt 12 tundi, isegi, kui kliinilisi sümptomeid ei täheldata.

Hemo- või peritoneaaldialüüsi toimed risatriptaani seerumikontsentratsioonile ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: migreenivastased preparaadid, selektiivsed serotoniini (5HT₁) agonistid, ATC-kood: N02CC04

Toimemehhanism: selektiivsed serotoniini (5HT_{1B/1D}) agonistid

Risatriptaan seondub suure afiinsusega selektiivselt inimese 5HT_{1B}- ja 5HT_{1D}-retseptoritega ja omab vähe või üldse mitte toimet 5HT₂-, 5HT₃-; adrenergilistesse alfa₁-, alfa₂- või beeta-; D₁-, D₂-dopamiinergilistesse, histamiinergilistesse H₁-, muskariinergilistesse või bensodiazepiini retseptoritesse.

Risatriptaani terapeutilise toime migreeni ravimisel võib omistada selle agonistlikule toimele ekstratserebraalsete intrakraniaalsete veresoonte, mis migreenihoo ajal arvatavasti dilateeruvad, 5HT_{1B}- ja 5HT_{1D}-retseptoritesse ja neid veresooni innerveerivate kolmiknärvi sensoorsetesse

närvidesse. Nende 5HT_{1B}- ja 5HT_{1D}-retseptorite aktivatsioon võib põhjustada valu põhjustavate intrakraniaalsete veresoonte konstriksiooni ja neuroptiidide vabanemise inhibeerimist, mis põhjustab põletiku vähenemise tundlikes kudedes ja tsentraalse kolmiknärvilise valusignaali ülekande vähenemise.

Farmakodünaamilised toimed

Täiskasvanud

Risatriptaani efektiivsust ägedate migreenihoogude ravis tõestati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud platseeboravimiga kontrollitud uuringus, mis olid risatriptaani tablettidega tehtud uuringutega sarnase disainiga. Ühes uuringus (n = 311) saavutati 2 tundi pärast annustamist peavalu leevenemine risatriptaani suukaudsete lüofilisaatidega ligikaudu 66% risatriptaani 5 mg ja 10 mg rühmas võrreldes 47% platseeborühmas. Ühes suuremas uuringus (n = 547) saavutati 2 tundi pärast annustamist peavalu leevenemine risatriptaani suukaudsete lüofilisaatidega ligikaudu 59% 5 mg rühmas ja 74% 10 mg rühmas võrreldes 28% platseeborühmas. Risatriptaani suukaudsed lüofilisaadid parandasid funktsioonivõimet ja leevendasid migreenihoogudega kaasnevat iiveldust, fotofobiat ja fonofobiat. Ühes kahest uuringust 10 mg annusega täheldati toimet valule juba 30 minutit pärast ravimi võtmist (vt lõik 5.2).

Tuginedes suukaudse tabletiga tehtud uuringutele on risatriptaan tõhus ka menstruatsiooniaegse migreeni, st 3 päeva enne või pärast menstruatsiooni algust esineva migreeni raviks.

Lapsed

Noorukid (12...17-aastased)

MAXALTi suukaudsete lüofilisaatide tõhusust lastel (12...17-aastased) hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kahe paralleelrühmaga uuringus (n = 570). Patsiendipopulatsioonile esitatud tingimuse järgi pidi anamneesis olema allumatus ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja atsetaminofeeniga. Kvalifitseeruva migreeni peavaluga patsiendid manustasid esialgu platseebot või risatriptaani 30 minuti jooksul hoo algusest. Uuritavad, kellel puudus ravivastus platseebole 15-minutilise ettevalmistava faasi ajal platseeboga, ravisid seejärel üksikut migreenihoogu platseebo või risatriptaaniga. Kehakaalupõhise annustamisstrateegia alusel said 20 kg kuni vähem kui 40 kg kaaluvad patsiendid 5 mg risatriptaani ning ≥ 40 kg kaaluvad patsiendid 10 mg risatriptaani.

Selles laiendatud populatsiooniga uuringus täheldati 9%-list erinevust aktiivse ja platseeboravi vahel efektiivsuse esmase tulemusnäitaja – valu puudumise – osas (mööduka või tugeva valu vähenemine valu puudumiseni) 2 tundi pärast ravi (31% risatriptaaniga vs. 22% platseeboga (p = 0,025)). Efektiivsuse teisese tulemusnäitaja – valu leevenemise – osas (mööduka või tugeva valu vähenemine kerge valuni või valu puudumiseni) olulist erinevust ei leitud.

Lapsed (6...11-aastased)

Samas akuutses platseebokontrollitud kliinilises uuringus hinnati ka MAXALTi suukaudsete lüofilisaatide tõhusust 6...11-aastastel lastel (n = 200). Patsientide protsent, kes saavutasid valu puudumise 2 tundi pärast ravi, ei olnud statistiliselt oluliselt erinev patsientidel, kes said MAXALTi suukaudseid lüofilisaate 5 mg või 10 mg võrreldes nendega, kes said platseebot (39,8% vs. 30,4%, p = 0,269).

Risatriptaani suukaudsed lüofilisaadid võimaldavad migreeniga patsientidel migreenihooge ravida ilma vedelikke neelamata. See võimaldab patsientidel ravimit manustada varem, nt juhul, kui vedelikud ei ole käepärast, ja selleks, et vältida vedelike neelamisest tingitud seedetrakti sümptomite võimalikku halvenemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Risatriptaan imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult. Suukaudse lüofilisaadi keskmine suukaudne biosaadavus on ligikaudu 40...45% ja plasma keskmine tippkontsentratsioon (C_{max}) saavutatakse ligikaudu 1,58 tunni pärast (T_{max}). Risatriptaani suukaudse lüofilisaadi

manustamise järel saavutatav maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 30...60 minutit hiljem kui tabletiga.

Toidu toime: toidu toimet risatriptaani imendumisele suukaudsest lüofilisaadist ei ole uuritud. Risatriptaani tablettide korral hilineb T_{max} ligikaudu 1 tund, kui tablette manustada täis kõhuga. Risatriptaani imendumise täiendav hiline mine võib tekkida, kui suukaudset lüofilisaati manustada pärast sööki.

Jaotumine

Risatriptaani on plasmavalkudega minimaalselt seotud (14% ulatuses). Jaotusruumala on meestel ligikaudu 140 liitrit ja naistel ligikaudu 110 liitrit.

Biotransformatsioon

Risatriptaani peamine metabolismitee on oksüdatiivne desamiinimine MAO-A kaudu indooläädikhappe metaboliidiks, mis ei ole farmakoloogiliselt aktiivne. 5HT_{1B/1D}-retseptorites vanemühendiga sarnase aktiivsusega metaboliiti N-monodesmetüülrisatriptaani moodustub väiksemal hulgal, kuid see ei panusta olulisel määral risatriptaani farmakoloogilisse toimesse. N-monodesmetüülrisatriptaani plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu 14% vanemühendi kontsentratsioonist ja seda elimineeritakse sarnasel määral. Teiste vähemoluliste metaboliitide hulka kuuluvad N-oksiid-, 6-hüdroksüühend ja 6-hüdroksümetaboliidi sulfaatkonjugaat. Mitte ükski nendest vähemolulistest metaboliitidest ei ole farmakoloogiliselt aktiivne. ¹⁴C-märgistatud risatriptaani suukaudsel manustamisel moodustab risatriptaani ligikaudu 17% plasmas ringlevast radioaktiivsusest.

Eritumine

Intravenoosse manustamise järel suureneb AUC meestel proportsionaalselt ja naistel praktiliselt proportsionaalselt annusega annusevahemikus 10...60 mikrogrammi/kg. Suukaudse manustamise järel suureneb AUC praktiliselt proportsionaalselt annusevahemikus 2,5...10 mg. Risatriptaani plasma poolväärtusaeg meestel ja naistel on keskmiselt 2...3 tundi. Risatriptaani plasmakliirens on keskmiselt ligikaudu 1000...1500 ml/min meestel ja ligikaudu 900...1100 ml/min naistel ja sellest ligikaudu 20...30% on renaalne kliirens. ¹⁴C-märgistatud risatriptaani suukaudsel manustamisel eritatakse ligikaudu 80% radioaktiivsusest uriiniga ja ligikaudu 10% annusest roojaga. See näitab, et metaboliidid eritatakse peamiselt neerude kaudu.

Kooskõlas esmase maksapassaaži metabolismiga eritatakse ligikaudu 14% suukaudsest annusest uriiniga risatriptaanina muutumatul kujul ja 51% eritatakse indooläädikhappe metaboliidina. Aktiivse N-monodesmetüülmetaboliidina ei eritata uriiniga rohkem kui 1%.

Kui risatriptaani manustatakse vastavalt maksimaalsele annustamisskeemile, ei teki igapäevasel kasutamisel ravimi kuhjumist plasmas.

Patsientide erirühmad

Järgmised andmed põhinevad suukaudse tabletiga tehtud uuringutel.

Migreenihooga patsiendid: migreenihoog ei mõjuta risatriptaani farmakokineetikat.

Sugu: risatriptaani (10 mg suukaudselt) AUC oli meestel ligikaudu 25% väiksem kui naistel, C_{max} oli 11% väiksem ja T_{max} saavutati ligikaudu samal ajal. See ilmne farmakokineetiline erinevus ei olnud kliiniliselt oluline.

Eakad: eakatel patsientidel (65...77-aastased) täheldatud risatriptaani kontsentratsioon oli sarnane noortel täiskasvanutel täheldatuga.

Lapsed: 6...17-aastastel migreeniga lastel viidi läbi risatriptaani farmakokineetiline uuring (suukaudse lüofilisaadi ravimvormiga). Pärast 5 mg risatriptaani suukaudse lüofilisaadi üksikannuse manustamist lastele kehakaaluga 20...39 kg oli keskmine ekspositsioon 15% väiksem ja pärast 10 mg risatriptaani suukaudse lüofilisaadi üksikannuse manustamist lastele kehakaaluga ≥ 40 kg oli keskmine ekspositsioon 17% suurem võrreldes ekspositsiooniga, mida täheldati pärast 10 mg risatriptaani

suukaudse lüofilisaadi üksikannuse manustamist täiskasvanutele. Nende erinevuste kliiniline tähendus on ebaselge.

Maksakahjustus (Child-Pugh skoor 5...6): pärast suukaudset manustamist alkohoolsest tsirroosist tingitud kerge maksakahjustusega patsientidele oli risatriptaani plasmakontsentratsioon sarnane noortel meestel ja naistel täheldatuga. AUC (50%) ja C_{max} (25%) olulist suurenemist täheldati mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 7) patsientidel. Farmakokineetikat ei ole uuritud patsientidel, kelle Child-Pugh skoor > 7 (raske maksakahjustus).

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 10...60 ml/min/1,73 m²) ei olnud risatriptaani AUC oluliselt erinev tervete uuritavate vastavast väärtusest. Hemodialüüsi patsientidel (kreatiini kliirens < 10 ml/min/1,73 m²) oli risatriptaani AUC ligikaudu 44% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Risatriptaani maksimaalne plasmakontsentratsioon igasuguse neerukahjustuse raskusastmega patsientidel oli sarnane tervete uuritavatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse, farmakoloogilise ohutuse ja farmakokineetika ning metabolismi prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin,
mannitool (E421),
glütsiin,
aspartaam (E951),
piparmündi maitse- ja lõhnaaine (koosneb piparmündiõlist, maltodekstriinist ja dekstriinist).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumkotikeses alumiinium/PVC/PVDC blister ühe suukaudse lüofilisaadiga. Pakendid 2, 3, 6, 12 või 18 suukaudse lüofilisaadiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

222098

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03/05/2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27/01/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015