

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGREOUT 10 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Rizatriptan benzoat 14,53 mg (10 mg rizatriptana eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Monosodyum sitrat 600,57 mg

Sodyum hidrojen karbonat 114 mg

Sodyum klorür 21,50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Beyaz renkte, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİGREOUT auralı veya aurasız migren ataklarının akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MİGREOUT profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Yemekler ile birlikte uygulanan rizatriptanın absorpsiyonu, yaklaşık 1 saat gecikmiştir. Bu nedenle rizatriptan tokken alındığında, etki başlangıcı gecikebilir (Bkz. Bölüm 5.2). 18 yaş ve üzeri erişkinlerde önerilen doz 10 mg'dır. İki doz arasında en az 2 saat geçmiş olmalıdır. Bir gün (24 saat) içerisinde 2 dozdan fazla kullanılmamalıdır.

- 24 saat içerisinde baş ağrısının tekrarlaması halinde: Başlangıçtaki atak iyileştikten sonra baş ağrısı tekrarlarsa bir doz daha alınabilir. Yukarıda belirtilen doz limitlerine dikkat edilmelidir.
- Yanıt alınmadığı takdirde: Başlangıçtaki doz etki etmediği takdirde aynı atak için ikinci bir doz almanın etkililiği üzerine yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu nedenle eğer hasta verilen ilk doza yanıt vermezse aynı atak için ikinci bir doz alınmamalıdır.

Klinik çalışmalar bir atağın tedavisine yanıt vermeyen hastaların, daha sonra gelen atakların tedavisine yanıt verebildiğini göstermiştir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

MİGREOUT bir bardak suda (150 mL) eritildikten sonra bekletilmeden içilmelidir. Aç karnına alınması daha iyi olsa da, ilaç tok karnına da alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:

Orta veya hafif dereceli böbrek yetmezliği ve orta veya hafif dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5 mg rizatriptan kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MİGREOUT'un 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. 12 yaşın altındaki çocuklarda rizatriptan kullanımı ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Adolesanlar (12-17 yaş)

MİGREOUT'un 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Pediyatrik hastalarda rizatriptanın güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üstündeki hastalarda rizatriptanın güvenliği ve etkinliği sistemik olarak değerlendirilmemiştir.

Diğer:

Propranolol kullanan hastalar: Propranolol kullanan hastalarda, 5 mg MİGREOUT kullanılmalıdır. Propranolol uygulamasından sonra, rizatriptan uygulaması için en az 2 saat ara verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİGREOUT aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Rizatriptan veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında,
- Hemiplejik, baziller ve oftalmoplejik migren vakalarında,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanımı veya MAO inhibitörleri ile tedavinin bitiminden itibaren iki hafta içerisinde kullanımında (Bkz. Bölüm 4.5),
- Şiddetli karaciğer veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Önceden serebrovasküler olay (CVA) veya geçici iskemik atak (TIA) geçirmiş hastalarda,
- Orta derecede şiddetli veya şiddetli hipertansiyon veya tedavi edilmemiş hafif hipertansiyon hastalarında,
- İskemik kalp hastalıkları (anjina pectoris, miyokart infarktüsü geçmişi, rapor edilmiş gizli iskemi), iskemik kalp hastalığı belirti ve semptomları veya Prinzmetal anjina dahil yerleşmiş koroner arter hastalıklarında,

- Periferel vasküler hastalığı olan hastalarda,
- Rizatriptanın ergotamin, ergot türevleri (metiserjid dahil) ve/veya 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MİGREOUT yalnızca belirgin bir migren hastalığı tanısı koyulan hastalarda kullanılmalıdır.

MİGREOUT baziler veya hemiplejik migreni olan hastalara uygulanmamalıdır.

MİGREOUT, serebrovasküler vazokonstriksiyonun zarar verebileceği, potansiyel olarak ciddi olabilecek durumlarla (örneğin CVA, rüptür anevrizma) ilişkili atipik baş ağrılarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

Rizatriptan göğüs ağrısı ve sıkışması gibi şiddetli olabilecek ve boğazda da görülebilecek geçici semptomlarla ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu semptomlar eğer bir iskemik kalp hastalığını düşündürüyorsa doz alımı kesilmeli ve uygun bir değerlendirme yapılmalıdır.

Diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinde olduğu gibi rizatriptan da, tanımlanamamış kalp hastalığı veya koroner arter hastalığı (KAH) riski olan hastalara (örneğin: hipertansiyon, diyabet, sigara içenler veya nikotin destek tedavisi görenler, 40 yaşın üstündeki erkekler, menopoz sonrasındaki kadınlar, dal bloku olan hastalar, ailesinde güçlü KAH geçmişi olan hastalar) bir ilk değerlendirme yapılmadan verilmemelidir. Kardiyak değerlendirmelerde, kardiyak hastalığı olan bütün hastalar saptanamayabilir ve çok nadir vakalarda 5-HT₁ agonistleri uygulandığında altta yatan bir kardiyovasküler hastalık olmadan da ciddi kardiyak durumlar ortaya çıkabilir. KAH tanısı koyulan hastalara MİGREOUT verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinin kullanımı koroner vazospazm ile ilişkilendirilmiştir. Nadir durumlarda MİGREOUT dahil 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistlerinde miyokart iskemisi veya infarktüsü rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri (örn., sumatriptan) MİGREOUT ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Rizatriptan kullanımından sonra ergotamin tipi ilaçların (örneğin: ergotamin, dihidroergotamin, metiserjid) kullanımı için en az 6 saat beklenilmesi önerilir. Ergotamin içeren preparatların uygulanmasından en az 24 saat geçtikten sonra rizatriptan verilmelidir. 16 sağlıklı erkek hastanın dahil olduğu bir klinik çalışmada aditif vazospastik etkiler gözlemlenmemiş olsa da teorik olarak, bu tür aditif etkilerin ortaya çıkması mümkündür (Bkz. Bölüm 4.3).

Triptanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile birlikte uygulanmasını takiben serotonin sendromu (mental durum değişikliği, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar şiddetli olabilir. Eğer klinik olarak rizatriptan tedavisi ile birlikte SSRI veya SNRI tedavisi uygulaması düşünülüyorsa özellikle tedavinin başlangıcında, doz artımında veya diğer bir serotonerjik ilaç tedavisi eklenmesinde hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Triptanlarla (5-HT_{1B/1D} agonistleri) ve St. John's wort-sarı kantaron-(*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların birlikte kullanımında istenmeyen etkiler daha yaygın olarak ortaya çıkabilir.

Aralarında rizatriptanında olduğu triptan grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda anjiyoödem (yüzde ödem, dilde şişme, farinkste ödem) görülebilir. Dilde veya farinkste anjiyoödem görülürse hasta, semptomlar iyileşene kadar doktor kontrolü altında bulundurulmalıdır. Tedavi acilen durdurulmalı ve başka bir ilaç grubuna ait bir ajanla devam edilmelidir.

CYP2D6 substratları alan hastalara rizatriptan uygulanacağına oluşabilecek potansiyel etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Baş ağrısı ilaçlarının uzun süreli kullanımı

Baş ağrısı için kullanılan bütün ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı ağrıyı daha da kötüleştirebilir. Eğer böyle bir durum ortaya çıkmışsa veya şüpheleniliyorsa tedaviye son verilmeli ve tıbbi danışmanlık alınmalıdır. Düzenli olarak baş ağrısı ilaçları kullanmalarına rağmen her gün veya sık sık baş ağrısı şikayeti olan hastalarda ilaçların uzun süreli kullanıldığından şüphelenilmelidir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette 104,19 mg (4,53 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergotamin, (metiserjid dahil) ergot türevleri, diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri:

Rizatriptan ve ergotamin, ergot türevleri (metiserjid dahil) veya diğer 5-HT_{1B/1D} reseptör agonistleri (örneğin sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) ile birlikte kullanımında aditif bir etkiye bağlı olarak koroner arter vazokonstriksiyonu ve hipertansif etki riski artar. Bu kombinasyon kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Monoamin oksidaz inhibitörleri:

Rizatriptan prensip olarak monoamin oksidaz 'A' alt tip (MAO-A) aracılığıyla metabolize olur. Seçici geri dönüşümlü MAO-A inhibitörleri ile birlikte uygulanmasında rizatriptan ve aktif metaboliti olan N-monodesmetilin plazma konsantrasyonları artar. Seçici olmayan geri

dönüşümlü (örneğin: linezolid) ve geri dönüşümlü olmayan MAO inhibitörleri ile benzer veya daha büyük etki beklenmektedir. Koroner arter vazokonstriksiyonu ve hipertansiyon nöbeti riskine bağlı olarak MİGREOUT'un MAO inhibitörleri alan hastalarda birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Beta-blokörler:

Propranolol ile birlikte uygulandığında rizatriptanın plazma konsantrasyonları artabilir. Hem rizatriptan hem propranololun metabolizmasında MAO-A rol oynadığından bu artış büyük ihtimalle her iki ilacın ilk geçiş metabolik etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Bu etkileşim EAA ve C_{maks} 'da %70-80 civarında ortalama artışa yol açar. Propranolol alan hastalarda MİGREOUT dozu 5 mg olarak kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bir ilaç etkileşim çalışmasında nadolol ve metoprolol, rizatriptanın plazma konsantrasyonunu değiştirmemiştir.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin nörepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve serotonin sendromu:

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve triptanların kullanımını takiben hastalarda serotonin sendromu (mental durum değişikliği, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) ile uyuşan semptomlar rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

İn vitro çalışmalar, rizatriptanın sitokrom P450 2D6 (CYP 2D6)'yı inhibe ettiğini göstermiştir. Klinik etkileşimle ilgili bilgi mevcut değildir. CYP 2D6 substratlarını kullanan hastalara rizatriptan uygulandığında klinik etkileşim oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MİGREOUT çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda rizatriptan kullanılmasıyla ilgili kontrollü yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Gebelik döneminde ancak potansiyel yararı fetüs üzerindeki potansiyel riskten üstünse kullanılmalıdır. Bazı hayvan çalışmalarına göre, uygulama yavrularda ağırlık kazanımında azalma, gelişim toksisitesi ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir.

Teratojenik etki gözlemlenmemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar her zaman insanlardan alınacak yanıtı öngöremediğinden MİGREOUT ancak kesinlikle ihtiyaç duyulduğu takdirde gebelikte kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda rizatriptanın yüksek miktarlarda süte geçtiği bildirilmiştir. Anne sıçanlar insanlardaki maksimum seviyeden çok daha fazla sistemik maruz kalıma uğradığında, süttten kesilme öncesinde yavruların vücut ağırlığında çok hafif azalma gözlenir. İnsanlarda bu konuda bilgi mevcut değildir. Bu nedenle emziren annelere MİGREOUT uygulanması gerektiğinde özel bir dikkat gösterilmeli, ancak kesinlikle ihtiyaç duyulduğu takdirde kullanılmalıdır. Tedavinin bitiminden sonra 24 saat boyunca bebekler emzirilmeyerek ilaca maruz kalım engellenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Migren veya MİGREOUT tedavisi bazı hastalarda uyuklamaya neden olabilir. MİGREOUT alan bazı hastalarda sersemlik de bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar, migren atakları sırasında ve MİGREOUT uygulandıktan sonra karmaşık işlevleri yerine getirmedeki yeterliliklerini değerlendirmelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bir yıllık kontrollü klinik çalışmalarda rizatriptan oral tablet formunda ve ağızda eriyen tablet formunda, yaklaşık 3600 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda yapılan değerlendirmelerde en yaygın görülen yan etkiler baş dönmesi, sersemlik, uyku hali ve halsizlik/bitkinliktir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimlerde elde edilmiş veriler aşağıdadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmeyen: Aşırı duyarlılık reaksiyonu, anafilaktik/anafilaktoit reaksiyon

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Dezoryantasyon, uykusuzluk, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, uyku hali, parestezi, baş ağrısı, hipestezi, zihinsel keskinlikte azalma, tremor.

Yaygın olmayan: Ataksi, vertigo

Seyrek: Tat almada bozukluk, senkop, serotonin sendromu

Sıklığı bilinmeyen: Nöbet

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Palpitasyon, taşikardi

Seyrek: Miyokard iskemisi veya infarktüsü, serebrovasküler olay. Bu yan etkilerin çoğu koroner arter hastalığı risk faktörleri öngörülen hastalarda rapor edilmiştir.

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık/ateşli kızarıklık

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Sıklığı bilinmeyen: Periferel vasküler iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Farinkste rahatsızlık, dispne

Seyrek: Hırıltı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, kusma, ishal

Yaygın olmayan: Susuzluk hissi, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ciltte kızarıklık, terleme

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem (örneğin: yüzde ödem, dilde şişme, faringeal ödem), döküntü, toksik epidermal nekroliz (anjiyoödem için aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bölgesel ağrı

Yaygın olmayan: Boyun ağrısı, bölgesel sıkılık, katılık, kas zayıflığı

Seyrek: Yüzde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk, batın veya göğüste ağrı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Rizatriptan 40 mg (tek bir seferlik tablet dozu olarak veya 2 saatlik aralıkla 2 doz olarak uygulanan) yaklaşık 300 hasta tarafından iyi tolere edilmiş, en sık görülen ilaçla ilişkili yan etkiler baş dönmesi, sersemlik ve uyku hali olmuştur.

12 hastanın rizatriptan aldığı (dört saat içerisinde verilen) total kümülatif doz 80 mg olduğu bir klinik çalışmada iki hastada senkop ve/veya bradikardi gözlenmiştir. 29 yaşında bir kadın hastada (iki saat aralıkla uygulanan) toplam 80 mg rizatriptan dozundan üç saat sonra kusma, bradikardi ve sersemlik gelişmiştir. Atropine yanıt olarak 3. derecede AV bloğu, diğer semptomların başlangıcından bir saat sonra gözlemlenmiştir. İkinci hasta 25 yaşında bir erkek olup damar içi kan alımından hemen sonra geçici sersemlik, senkop, inkontinans ve 5 saniyelik sistolik duraklama (EKG monitöründe) gözlenmiştir. Damar içi kan alımı, hasta (yaklaşık 4 saat aralıkta) toplam 80 mg rizatriptan dozu aldıktan iki saat sonra yapılmıştır. Ek olarak rizatriptanın farmakolojik verilerine dayanarak doz aşımı halinde hipertansiyon veya daha ciddi kardiyovasküler semptomlar görülebilir.

MİGREOUT ile doz aşımından şüphelenilen hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon (örneğin: aktif kömürü takiben gastrik lavaj) uygulanması düşünülmelidir. Klinik semptomların görülmesi devam etmese bile elektrokardiyografik izleme en az 12 saat devam ettirilmelidir.

Hemo veya peritoneal diyalizin rizatriptanın serum konsantrasyonlarına olan etkisi bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Seçici serotonin (5HT_{1B/1D}) agonisti
ATC kodu: N02C C04

Etki mekanizması:

Rizatriptan insan 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörlerine yüksek afinite göstererek seçici olarak bağlanır. 5HT₂, 5HT₃, adrenerjik alfa₁, alfa₂ veya beta; D₁, D₂, dopaminerjik, histaminik H₁, muskarinik veya benzodiazepin reseptörleri üzerinde farmakolojik aktivitesi çok az vardır veya hiç yoktur.

Rizatriptanın migren türü baş ağrısını tedavideki terapötik aktivitesi, bir atak sırasında genişlediği düşünülen ekstraserebral intrakranial kan damarları üzerinde ve onları innerve eden trigeminal duyu sinirleri üzerinde rizatriptanın 5HT_{1B} ve 5HT_{1D} reseptörlerine sağladığı agonist etki ile ilişkilendirilebilir. 5 HT_{1B} ve 5 HT_{1D} reseptörlerinin aktivasyonu, duyarlı dokularda inflamasyonun azalması ve santral trigeminal ağrı sinyal iletimini azalma ile sonuçlanan ağrıya neden olan intrakranial kan damarlarında konstriksiyon ve nöropeptid salıverilmesinin inhibisyonuna neden olur.

Farmakodinamik etkiler:

Rizatriptanın ağızda eriyen tabletlerinin migren ataklarının akut tedavisindeki etkililiği, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada (n=311) verilen dozdan 2 saat sonra rizatriptan ile tedavi edilen hastalarda iyileşme oranları rizatriptan 5 ve 10 mg için yaklaşık %66 iken plasebo grubunda %47 olarak bulunmuştur. Daha büyük bir çalışma grubunda (n=547) verilen dozdan 2 saat sonra rizatriptan ile tedavi edilen hastalarda iyileşme oranları rizatriptan 5 mg için %59 ve 10 mg için %74 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuştur. Rizatriptan aynı zamanda migren nöbetleri ile birlikte görülen hareketsizlik, bulantı, fotofobi, fonofobide iyileşme meydana getirmiştir. 10 mg doz ile yapılan iki klinik çalışmadan birisinde doz verilmesini takiben 30 dakika gibi kısa bir sürede ağrının iyileştiği belirgin bir şekilde görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.2).

Oral tabletle yapılan çalışmalara dayanılarak rizatriptan, adet başlangıcından 3 gün önce veya sonra görülen menstrual migrenin tedavisinde etkili bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Rizatriptan oral uygulanmasını takiben hızlıca ve tamamen absorbe olur. Ortalama oral biyoyararlanım yaklaşık %40-45 ve ortalama plazma pik konsantrasyonu (C_{maks})'na yaklaşık 1,6-2,5 saatte (T_{maks}) erişilir. Rizatriptan ağızda eriyen tabletin uygulanmasını takiben maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, tablete göre 30-60 dakika daha geçtir.

Rizatriptan tablet tok durumda verildiğinde T_{maks} 1 saat gecikmiştir. Yemeklerden sonra uygulandığında rizatriptanın emiliminde daha fazla gecikme meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Rizatriptan plazma proteinlerine minimum olarak bağlanır (%14). Dağılım hacmi erkek hastalarda yaklaşık 140 litre ve kadın hastalarda 110 litredir.

Biyotransformasyon:

Rizatriptanın primer metabolizma yolu monoamin oksidaz A tarafından oksidatif deaminasyon yolu ile farmakolojik olarak aktif olmayan indol asetik asit metabolitine dönüşmesidir. 5-HT_{1B/1D} reseptörleri üzerinden ana bileşiğe aktivite bakımından benzer olan N-monodesmetil-rizatriptan minör derecede oluşur, fakat rizatriptanın farmakodinamik aktivitesi ile belirgin bir şekilde ilişkilendirilemez. N-monodesmetil-rizatriptanın plazma konsantrasyonları ana bileşiğin yaklaşık %14'ü olup, benzer oranda elimine olur. Diğer minör metabolitler N-oksit, 6-hidroksi bileşiği, 6-hidroksi metabolitinin sülfat konjugatıdır. Bu minör metabolitlerin hiçbiri farmakolojik olarak aktif değildir. ¹⁴C-işaretli rizatriptanın oral uygulanmasını takiben sirkülasyondaki plazma radyoaktivitesi yaklaşık %17 olarak hesaplanır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben EAA erkeklerde orantısal olarak artarken kadınlarda yaklaşık olarak 10-60 g/kg doz oranında artış kaydeder. Oral uygulamayı takiben EAA yaklaşık olarak 2,5-10 mg doz oranında artış kaydeder. Rizatriptanın erkeklerde ve kadınlarda plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Rizatriptanın plazma klirensi erkeklerde yaklaşık 1000- 1500 mL/dak ve kadınlarda 900-1100 mL/dak ve bunun yaklaşık %20-30'u renal klirenstir. ¹⁴C işaretli rizatriptanın oral uygulamasını takiben radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarla atılırken verilen dozun yaklaşık %10'u feçesle atılır. Bu da metabolitlerin primer olarak böbrekler yoluyla atıldığını göstermektedir.

İlk geçiş metabolizmasıyla uyumlu olarak idrarla atılan oral dozun yaklaşık %14'ü rizatriptan olarak değişmeden atılır ve %51'i indol asetik asit metaboliti olarak atılır. İdrarda %1'den fazla aktif N-monodesmetil metaboliti bulunmaz.

Eğer rizatriptan maksimum doz rejimine göre uygulanırsa günden güne plazmada ilaç akümüülasyonu meydana gelmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlik:

Böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi 10-60 mL/dak/1,73 m²) rizatriptan uygulamasından sonra EAA değeri sağlıklı kişilerinkinden belirgin olarak farklı değildi. Hemodiyaliz hastalarında (kreatinin klirensi <10 mL/dak/1,73 m²) rizatriptan EAA'sı böbrek fonksiyonları normal olanlara göre %44 daha büyüktü. Böbrek yetmezliğinin bütün derecelerinde

rizatriptan uygulanan hastaların maksimum plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerle benzer bulunmuştur.

Hepatik yetmezlik:

Karaciğerde hafif alkolik siroz olan hastalara oral olarak uygulanmasını takiben rizatriptanın plazma konsantrasyonları genç erkek ve kadın hastalarda birbirine benzer olarak bulunmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği görülen hastalarda (Child Pugh Skoru 7) EAA (%50) ve C_{maks} 'da (%25) belirgin bir azalma gözlenir. Child Pugh Skoru >7 (şiddetli karaciğer yetmezliği olan) hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik:

Çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik:

Rizatriptan uygulanmasını takiben yaşlı hastalarda gözlemlenen rizatriptanın plazma konsantrasyonu (yaklaşık 65 ile 77 yaş arasında), genç erişkinlerde gözlemlenenler ile benzer bulundu.

Cinsiyet:

Rizatriptanın EAA 'sı (10 mg oral) kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %25 daha düşüktür, C_{maks} %11 daha düşük iken T_{maks} yaklaşık olarak aynı zamanda gözlemlenir. Bu belirgin farmakokinetik farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, reproduktif ve gelişimsel toksisite, güvenlilik farmakolojisi, farmakokinetik ve metabolizma ile ilgili yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanan prelinik bilgilerde insanlar için herhangi bir risk tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Monosodyum sitrat

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum klorür

Sukraloz (E955)

Povidon

Makragol

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3, 6 ve 10 efervesan tablet blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

238/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 07.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ