**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Flixan 5 mg δισκία

Flixan 10 mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Flixan 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 7,265 mg βενζοϊκής ριζατριπτάνης που ισοδυναμεί με 5,0 mg ριζατριπτάνης.

Flixan 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 14,53 mg βενζοϊκής ριζατριπτάνης που ισοδυναμεί με 10,0 mg ριζατριπτάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο

Τα δισκία 5mg είναι ανοιχτού ρόδινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με διαστάσεις 6,0±0,1 mm και πάχος 3,0±0,2 mm.

Τα δισκία 10 mg είναι ανοιχτού ρόδινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με μία διαχωριστική γραμμή στη μία πλευρά και διαστάσεις 8,0±0,1 mm και πάχος 3,5±0,2 mm. Τα δισκία δεν προορίζονται για να διαχωρίζονται.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Οξεία αντιμετώπιση της φάσης κεφαλαλγίας των ημικρανικών κρίσεων, με ή χωρίς αύρα.

Το Flixan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται προληπτικά.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Ενήλικες 18 ετών και άνω*

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg.

**Επαναχορήγηση:** μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον δύο ώρες, ενώ δεν θα πρέπει να λαμβάνονται περισσότερες από δύο δόσεις σε διάστημα 24 ωρών.

* σε περίπτωση επανεμφάνισης της κεφαλαλγίας εντός 24 ωρών: εάν η κεφαλαλγία υποτροπιάσει μετά από ανακούφιση της αρχικής κρίσης, μπορεί να ληφθεί μία επιπλέον δόση. Τα παραπάνω δοσολογικά όρια θα πρέπει να τηρούνται.
* σε περίπτωση μη απόκρισης: η αποτελεσματικότητα μίας δεύτερης δόσης για την αντιμετώπιση της ίδιας κρίσης όταν η αρχική δόση υπήρξε αναποτελεσματική δεν έχει ερευνηθεί σε ελεγχόμενες δοκιμές. Επομένως, εάν ένας ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώτη δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μία δεύτερη δόση για την ίδια κρίση.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή για την αντιμετώπιση μίας κρίσης είναι εντούτοις πιθανό να ανταποκριθούν στην αγωγή σε περίπτωση επόμενων κρίσεων.

Μερικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη (5 mg) δόση ριζατριπτάνης, ειδικότερα οι ακόλουθες ομάδες ασθενών:

* ασθενείς που λαμβάνουν προπανολόλη. Μεταξύ της χορήγησης ριζατριπτάνης και της χορήγησης προπρανολόλης θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών. (Βλέπε παράγραφο 4.5.)
* ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.
* ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον δύο ώρες, ενώ δεν θα πρέπει να λαμβάνονται περισσότερες από δύο δόσεις σε διάστημα 24 ωρών.

*Ασθενείς άνω των από 65 ετών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριζατριπτάνης σε ασθενείς άνω των 65 ετών δεν έχουν εκτιμηθεί συστηματικά.

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

*Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριζατριπτάνης σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με υγρό. Τα δισκία δεν προορίζονται για να διαχωρίζονται.

Η εμφάνιση του αποτελέσματος μπορεί να καθυστερήσει, όταν η ριζατριπτάνη δεν χορηγείται σε κατάσταση νηστείας. (Βλέπε παράγραφο 5.2.)

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στην ριζατριπτάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Συγχορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή χρήση σε διάστημα μικρότερο των δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της αγωγής με αναστολέα ΜΑΟ. (Βλέπε παράγραφο 4.5.)
* Η ριζατριπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.
* Η ριζατριπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ).
* Μετρίως σοβαρή ή σοβαρή υπέρταση ή μη αντιμετωπιζόμενη ήπια υπέρταση.
* Τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσος, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμικής καρδιακής νόσου (στηθάγχη, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή τεκμηριωμένη σιωπηλή ισχαιμία), σημεία και συμπτώματα ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή στηθάγχη Prinzmetal.
* Περιφερική αγγειακή νόσος.
* Συγχορήγηση ριζατριπτάνης με εργοταµίνη ή με παράγωγα της ερυσίβης (συμπεριλαμβανομένης της µεθυσεργίδης) ή με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT1B/1D. (Βλέπε παράγραφο 4.5.)

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ριζατριπτάνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους έχει τεκμηριωθεί σαφής διάγνωση ημικρανίας. Η ριζατριπτάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ημικρανία της βασικής αρτηρίας ή ημιπληγική ημικρανία.

Η ριζατριπτάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση «άτυπων» κεφαλαλγιών, δηλαδή εκείνων που ενδέχεται να συνδέονται με δυνητικά σοβαρές ιατρικές καταστάσεις (π.χ. ΑΕΕ, ρήξη ανευρύσματος) στις οποίες αγγειοεγκεφαλική αγγειοσύσπαση ενδέχεται να είναι επιβλαβής.

Η ριζατριπτάνη μπορεί να συσχετιστεί με παροδικά συμπτώματα, όπως πόνο στο στήθος και σφίξιμο, το οποίο μπορεί να είναι έντονο και να συμπεριλαμβάνει το λαιμό (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις περιπτώσεις που τέτοια συμπτώματα θεωρείται ότι αποτελούν ένδειξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου δεν θα πρέπει να λαμβάνεται περαιτέρω δόση και θα πρέπει να διεξάγεται η κατάλληλη εκτίμηση.

Όπως και με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT1B/1D, η ριζατριπτάνη δεν θα πρέπει να δίνεται χωρίς προηγούμενη εκτίμηση σε ασθενείς στους οποίους είναι πιθανή μη αναγνωρισμένη καρδιακή νόσος ή σε ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) [π.χ. σε ασθενείς με υπέρταση, διαβητικούς, καπνιστές ή χρήστες αγωγής υποκατάστασης της νικοτίνης, άνδρες άνω των 40 ετών, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ασθενείς με αποκλεισμό σκέλους, καθώς και εκείνους με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΣΝ]. Οι καρδιολογικές αξιολογήσεις ενδέχεται να μην ταυτοποιήσουν κάθε ασθενή που πάσχει από καρδιακή νόσο και, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρά καρδιακά επεισόδια έχουν συμβεί σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο όταν χορηγήθηκαν αγωνιστές της 5-HT1. Στα άτομα με τεκμηριωμένη ΣΝ δεν θα πρέπει να δίνεται ριζατριπτάνη. (Βλέπε παράγραφο 4.3.)

Οι αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT1B/1D έχουν συσχετιστεί με στεφανιαίο αγγειόσπασμο. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου με αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT1B/1D συμπεριλαμβανομένης της ριζατριπτάνης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται με ριζατριπτάνη άλλοι αγωνιστές της 5-HT1B/1D, (π.χ. σουματριπτάνη, βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται αναμονή τουλάχιστον έξι ωρών μετά τη χρήση ριζατριπτάνης πριν τη χορήγηση φαρμάκων τύπου εργοταμίνης (π.χ. εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη ή μεθυσεργίδη). Τουλάχιστον 24 ώρες θα πρέπει να μεσολαβήσουν μετά τη χορήγηση σκευάσματος που περιέχει εργοταμίνη πριν δοθεί ριζατριπτάνη. Αν και δεν παρατηρήθηκαν αθροιστικές αγγειοσπαστικές επιδράσεις σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη στην οποία 16 υγιείς άνδρες έλαβαν από του στόματος ριζατριπτάνη και παρεντερικά εργοταμίνη, τέτοιες αθροιστικές επιδράσεις είναι θεωρητικά δυνατές (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σύνδρομο σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένης αλλαγής της νοητικής κατάστασης, αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και νευρομυϊκών διαταραχών) έχει αναφερθεί μετά από συγχορήγηση τριπτανών με εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης (SNRI). Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές. Εάν η συγχορήγηση ριζατριπτάνης με SSRI ή SNRI δικαιολογείται κλινικά, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, σύγχρονα με αυξήσεις της δόσης, ή με προσθήκη ενός άλλου σεροτονινεργικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι συχνότερες κατά την συγχορήγηση τριπτανών (αγωνιστών της 5-HT1B/1D) και φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό (Hypericum perforatum).

Αγγειοοίδημα (π.χ. οίδημα προσώπου, πρήξιμο της γλώσσας και φαρυγγικό οίδημα) μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με τριπτάνες, μεταξύ των οποίων και η ριζατριπτάνη. Εάν παρατηρηθεί αγγειοοίδημα της γλώσσας ή του φάρυγγα, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αντικατασταθεί από έναν παράγοντα που ανήκει σε άλλη κατηγορία δραστικών ουσιών.

Η δυνατότητα αλληλεπίδρασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η ριζατριπτάνη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP 2D6 (βλ. παράγραφο 4.5).

*Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε κατάχρηση φαρμάκων (medication overuse headache, ΜΟΗ)*

Η παρατεταμένη χρήση οποιουδήποτε παυσίπονου κατά των κεφαλαλγιών μπορεί να τις χειροτερέψει. Εάν η κατάσταση αυτή παρατηρηθεί ή υπάρχουν υπόνοιες για αυτήν, θα πρέπει να ληφθεί ιατρική συμβουλή και η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει να υπάρχουν υπόνοιες για διάγνωση ΜΟΗ σε ασθενείς που έχουν συχνές ή καθημερινές κεφαλαλγίες παρά την τακτική χρήση φαρμάκων για την κεφαλαλγία (ή εξαιτίας αυτής).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Εργοταμίνη, παράγωγα της ερυσίβης (συμπεριλαμβανομένης της μεθυσελργίδης), άλλοι αγωνιστές των υποδοχέων 5 HT 1B/1D: Λόγω αθροιστικής δράσης, η συγχορήγηση ριζατριπτάνης και εργοταμίνης, παραγώγων της ερυσίβης (συμπεριλαμβανομένης της μεθυσεργίδης), ή άλλων αγωνιστών των υποδοχέων 5 ΗΤ 1B/1D (π.χ. σουματριπτάνη, ζολμιτριπτάνη, ναρατριπτάνη) αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοσύσπασης της στεφανιαίας αρτηρίας και υπερτασικών φαινομένων. Ο συνδυασμός αυτός αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της μοναμινοξειδάσης: Η ριζατριπτάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω της μονοαμινοξειδάσης, υπότυπου «Α» (ΜΑΟ-Α). Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ριζατριπτάνης και του δραστικού Ν-μονοαπομεθυλιωμένου μεταβολίτη της αυξήθηκαν από τη συγχορήγηση ενός επιλεκτικού, αναστρέψιμου αναστολέα ΜΑΟ-Α. Παρόμοιες ή εντονότερες ενέργειες αναμένονται με μη εκλεκτικούς, αναστρέψιμους (π.χ. λινεζολίδη) και μη αναστρέψιμους αναστολείς ΜΑΟ. Λόγω του κινδύνου αγγειοσύσπασης της στεφανιαίας αρτηρίας και υπερτασικών επεισοδίων η χορήγηση της ριζατριπτάνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της ΜΑΟ αντενδείκνυται. (Βλέπε παράγραφο 4.3.)

Βήτα-αναστολείς: Οι συγκεντρώσεις της ριζατριπτάνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν με τη συγχορήγηση προπρανολόλης. Η αύξηση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε μεταβολική αλληλεπίδραση πρώτης διόδου μεταξύ των δύο δραστικών ουσιών, δεδομένου ότι η ΜΑΟ-Α παίζει ρόλο στο μεταβολισμό τόσο της ριζατριπτάνης όσο και της προπρανολόλης. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί σε μία μέση αύξηση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (area under curve, AUC) και της Cmax κατά 70-80%. Σε ασθενείς που λαμβάνουν προπρανολόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται η δόση των 5 mg του Flixan. (Βλέπε παράγραφο 4.2.)

Σε μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης η ναδολόλη και η μετοπρολόλη δεν μετέβαλαν τις συγκεντρώσεις της ριζατριπτάνης στο πλάσμα.

Επιλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) / αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRI) και σύνδρομο σεροτονίνης: Υπάρχουν αναφορές που περιγράφουν ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με σύνδρομο σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένης αλλαγής της νοητικής κατάστασης, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και νευρομυϊκές διαταραχές) μετά τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) ή αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης (SNRI), και τριπτανών (βλέπε παράγραφο 4.4).

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ριζατριπτάνη αναστέλλει το κυτόχρωμα Ρ450 2D6 (CYP 2D6). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις. Η δυνατότητα αλληλεπίδρασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η ριζατριπτάνη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP 2D6.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γονιμότητα

Οι επιπτώσεις στην γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν διερευνηθεί. Μελέτες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ελάχιστες επιπτώσεις στη γονιμότητα σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα που υπερβαίνουν κατά πολύ τις ανθρώπινες θεραπευτικές συγκεντρώσεις (πάνω από 500 φορές).

*Χρήση κατά την κύηση*

Η ασφάλεια της ριζατριπτάνης κατά την κύηση στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις σε επίπεδα δόσεων που υπερβαίνουν τα θεραπευτικά επίπεδα δόσης σε σχέση με την ανάπτυξη του εμβρύου ή την εξέλιξη της κύησης, του τοκετού και της μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Επειδή οι αναπαραγωγικές και αναπτυξιακές μελέτες σε ζώα δεν είναι πάντα προγνωστικές της ανθρώπινης απόκρισης, η ριζατριπτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν αυτή κρίνεται σαφώς απαραίτητη.

*Χρήση κατά τη γαλουχία*

Μελέτες σε επίμυες υπέδειξαν πολύ υψηλή μεταφορά της ριζατριπτάνης στο γάλα. Παροδικές, πολύ ελαφρές μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών προ του απογαλακτισμού παρατηρήθηκαν μόνο όταν η συστηματική έκθεση της μητέρας υπερέβαινε σημαντικά το ανώτατο επίπεδο έκθεσης για τον άνθρωπο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους.

Συνεπώς, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση ριζατριπτάνης σε γυναίκες που γαλουχούν. Η έκθεση του βρέφους θα πρέπει να ελαχιστοποιείται μέσω της αποφυγής του θηλασμού για 24 ώρες μετά την αγωγή.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η ριζατριπτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η ημικρανία ή η αγωγή με ριζατριπτάνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία σε ορισμένους ασθενείς. Ζάλη έχει επίσης αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν ριζατριπτάνη. Οι ασθενείς θα πρέπει, συνεπώς, να αξιολογούν την ικανότητά τους να εκτελούν πολύπλοκες εργασίες κατά τη διάρκεια της ημικρανικής κρίσης και μετά από χορήγηση ριζατριπτάνης.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ριζατριπτάνη (ως σκεύασμα σε μορφή δισκίου και διασπειρόμενου στο στόμα δισκίου) αξιολογήθηκε σε περισσότερους από 8630 ενήλικες ασθενείς για διάστημα έως ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ζάλη, υπνηλία και αδυναμία/κόπωση. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή/και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

(Πολύ συχνές [≥1/10], συχνές [≥1/100 έως <1/10], όχι συχνές [≥1/1.000 έως <1/100], σπάνιες [≥1/10.000 έως <1/1.000], πολύ σπάνιες [<1/10.000], μη γνωστές [δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα].)

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Σπάνιες: αντίδραση υπερευαισθησίας, αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

*Ψυχιατρικές διαταραχές:*

Όχι συχνές: διαταραχή προσανατολισμού, αϋπνία, νευρικότητα.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

Συχνές: ζάλη, υπνηλία, παραισθησία, κεφαλαλγία, υπαισθησία, μειωμένη πνευματική οξύτητα, τρόμος.

Όχι συχνές: αταξία, ίλιγγος, δυσγευσία/δυσάρεστη γεύση.

Σπάνιες: συγκοπή.

Μη γνωστές: αποπληξία, σύνδρομο σεροτονίνης.

*Οφθαλμικές διαταραχές :*

Όχι συχνές: θάμβος όρασης.

*Καρδιακές διαταραχές:*

Συχνές: αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Όχι συχνές: Αρρυθμίες, ανωμαλίες στο ΗΚΓ.

Σπάνιες: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου προβλεπτικούς για στεφανιαία νόσο), βραδυκαρδία.

Μη γνωστές: Ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου προβλεπτικούς για στεφανιαία νόσο).

*Αγγειακές διαταραχές:*

Συχνές: θερμές εξάψεις.

Όχι συχνές: υπέρταση.

Μη γνωστές: περιφερική αγγειακή ισχαιμία.

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου:*

Συχνές: φαρυγγική ενόχληση, δύσπνοια.

Σπάνιες: συριγμός.

*Διαταραχές του γαστρεντερικού :*

Συχνές: ναυτία, ξηροστομία, έμετος, διάρροια.

Όχι συχνές: δίψα, δυσπεψία.

Μη γνωστές: ισχαιμική κολίτιδα.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:*

Συχνές: έξαψη, εφίδρωση.

Όχι συχνές: κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα (π.χ. οίδημα προσώπου, πρήξιμο της γλώσσας, φαρυγγικό οίδημα), εξάνθημα.

Μη γνωστές: τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:*

Συχνές: τοπικό αίσθημα βάρους.

Όχι συχνές: πόνος στον αυχένα, τοπικό σφίξιμο, μυϊκή δυσκαμψία, μυϊκή αδυναμία, πόνος του προσώπου, μυαλγία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: αδυναμία/κόπωση, πόνος στην κοιλιακή χώρα ή στο στήθος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Ριζατριπτάνη 40 mg (χορηγούμενη είτε ως εφάπαξ δόση δισκίου ή σε δύο δόσεις με χρονικό διάστημα δύο ωρών μεταξύ των δόσεων) χορηγήθηκε σε περισσότερους από 300 ενήλικες ασθενείς. Ζάλη και υπνηλία ήταν οι πιο συχνές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη κατά την οποία 12 άτομα έλαβαν ριζατριπτάνη σε συνολική αθροιστική δόση των 80 mg (χορηγούμενη εντός τεσσάρων ωρών), δύο άτομα υπέστησαν συγκοπή ή/και βραδυκαρδία. Ένα άτομο, μία γυναίκα ηλικίας 29 ετών, ανέπτυξε έμετο, βραδυκαρδία και ζάλη που άρχισαν τρεις ώρες μετά τη λήψη συνολικά 80 mg ριζατριπτάνης (χορηγούμενης εντός δύο ωρών). Κολποκοιλιακός αποκλεισμός τρίτου βαθμού, ανταποκρινόμενος στην ατροπίνη, παρατηρήθηκε μία ώρα μετά την εμφάνιση των άλλων συμπτωμάτων. Το δεύτερο άτομο, ένας άνδρας 25 ετών, παρουσίασε παροδική ζάλη, συγκοπή, ακράτεια, και συστολική παύση πέντε δευτερολέπτων (στη μονάδα ΗΚΓ) αμέσως μετά από μία επίπονη φλεβοκέντηση. Η φλεβοκέντηση έλαβε χώρα δύο ώρες αφού το άτομο αυτό είχε λάβει συνολικά 80 mg ριζατριπτάνης (χορηγούμενης σε διάστημα τεσσάρων ωρών).

Επιπλέον, με βάση τη φαρμακολογία της ριζατριπτάνης, υπέρταση ή άλλα πιο σοβαρά καρδιαγγειακά συμπτώματα ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από υπερδοσολογία. Η δυνατότητα γαστρεντερικής απολύμανσης (π.χ. πλύσης στομάχου ακολουθούμενης από ενεργό άνθρακα) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας με «Flixan». Η κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 12 ώρες, ακόμη και αν δεν παρατηρηθούν κλινικά συμπτώματα.

Η επίδραση αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης στις συγκεντρώσεις ριζατριπτάνης στον ορό είναι άγνωστη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιημικρανιακά σκευάσματα, επιλεκτικοί αγωνιστές σεροτονίνης (5HT1)

Κωδικός ATC: N02C C04

Μηχανισμός δράσης: Εκλεκτικοί αγωνιστές σεροτονίνης (5-HT1B/1D)

Η ριζατριπτάνη προσδένεται επιλεκτικά με μεγάλη συγγένεια με τους υποδοχείς 5-HT1B και 5-HT1D στον άνθρωπο και έχει μικρή ή καμία φαρμακολογική δράση στους υποδοχείς 5-HT2, 5HT3, στους α1-, α2- και β-αδρενεργικούς, στους Δ1-, Δ2-, ντοπαμινεργικούς, στους ισταμινικούς Η1, στους μουσκαρινικούς και βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς.

Η θεραπευτική δράση της ριζατριπτάνης στην αντιμετώπιση της ημικρανικής κεφαλαλγίας μπορεί να αποδοθεί στη δράση της ως αγωνιστή των υποδοχέων 5-HT1B και 5-HT1D στα εξωεγκεφαλικά, ενδοκρανιακά αιμοφόρα αγγεία, τα οποία θεωρείται ότι διαστέλλονται κατά τη διάρκεια μίας κρίσης, και στα αισθητήρια νεύρα του τριδύμου που τα νευρώνουν. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων 5-HT1B και 5-HT1D μπορεί να οδηγήσει σε στένωση των ενδοκρανιακών αιμοφόρων αγγείων που παράγουν τον πόνο και αναστολή της απελευθέρωσης νευροπεπτίδιων που οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής σε ευαίσθητους ιστούς και μείωση της κεντρικής τριδυμικής μετάδοσης του σήματος πόνου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ενήλικες

Δισκία

Η αποτελεσματικότητα των δισκίων ριζατριπτάνης στην οξεία αντιμετώπιση των ημικρανικών κρίσεων τεκμηριώθηκε σε τέσσερις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 2.000 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ριζατριπτάνη 5 ή 10 mg για διάστημα έως ένα έτος. Η ανακούφιση της κεφαλαλγίας εμφανίζονταν μέχρι και μόλις 30 λεπτά μετά την χορήγηση, και τα ποσοστά ανταπόκρισης (δηλαδή, μείωση μέτριας ή σοβαρής κεφαλαλγίας προς καθόλου ή ήπιος πόνο), δύο ώρες μετά τη χορήγηση ήταν 67–77%, με το δισκίο των 10 mg, 60–63% με το δισκίο των 5 mg και 23–40% με το εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία με ριζατριπτάνη αυτό δεν επαναχορηγήθηκε για την ίδια κρίση, ήταν πιθανό να ανταποκριθούν στην αγωγή σε μία επόμενη κρίση. Η ριζατριπτάνη μείωσε τη λειτουργική αναπηρία και ανακούφισε τη ναυτία, τη φωτοφοβία και τη φωνοφοβία που συνδέονται με τις ημικρανικές κρίσεις.

Η ριζατριπτάνη παραμένει αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της εμμηνορροϊκής ημικρανίας, δηλαδή της ημικρανίας η οποία παρουσιάζεται εντός διαστήματος 3 ημερών πριν ή μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας.

Με βάση μελέτες με το από του στόματος δισκίο, η ριζατριπτάνη παραμένει αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της εμμηνορροϊκής ημικρανίας, δηλαδή της ημικρανίας η οποία παρουσιάζεται εντός διαστήματος 3 ημερών πριν ή μετά την έναρξη της εμμηνορρυσίας.

**Έφηβοι ( ηλικίας 12-17 ετών )**

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος λυόφιλης ριζατριπτάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ( 12 έως 17 ετών ) αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική , τυχαιοποιημένη , διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλη ομαδοποιημένη μελέτη ( n = 570 ). Ο πληθυσμός των ασθενών που απαιτούνταν στη μελέτη ήταν μη ανταποκρινόμενος  κατά το παρελθόν στη θεραπεία με ΜΣΑΦ και ακετοφαίνη. Σε ασθενείς με ημικρανιακού τύπου πονοκέφαλο χορηγήθηκε αρχικά εικονικό φάρμακο30 λεπτά πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Μετά το πέρας των 15 λεπτών από την χορήγηση του εικονικού φαρμάκου, τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στο εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή ριζατριπτάνη. Χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα που βασίζεται στο βάρος, οι ασθενείς 20 kg έως < 40 kg έλαβαν 5 mg ριζατριπτάνης και ασθενείς ≥ 40 kg έλαβαν 10 mg .

**Παιδιά (6 - 11 ετών)**

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος λυόφιλης ριζατριπτάνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό από 6 έως 11 ετών στην ίδια άμεσα ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=200). Το ποσοστό των ασθενών που είχαν απαλλαγή από τον πόνο για 2 ώρες μετά τη θεραπεία, δεν ήταν στατιστικά πολύ διαφορετικό σε σύγκριση με εκείνο των ασθενών που τους είχε χορηγηθεί από το στόμα λυόφιλη ριζατριπτάνη 5 και 10 mg, συγκρινόμενο με εκείνο των ασθενών που τους είχε χορηγηθεί εικονικό φάρμακο (39.8 % vs. 30.4 %, p=0.269).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με δισκία ριζατριπτάνης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ημικρανίας. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η ριζατριπτάνη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά την από στόματος χορήγηση.

*Δισκία:* Η μέση από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου είναι περίπου 40-45%, και οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνονται σε περίπου 1–1,5 ώρα (Tmax). Η χορήγηση δόσης από του στόματος δισκίου με ένα πλούσιο σε λιπαρά πρωινό δεν είχε καμία επίδραση στην έκταση της απορρόφησης της ριζατριπτάνης, αλλά η απορρόφηση καθυστέρησε για περίπου μία ώρα.

Επίδραση της τροφής: Για τα δισκία ριζατριπτάνης, ο Tmax καθυστερεί κατά περίπου 1 ώρα, όταν τα δισκία δεν χορηγούνται σε κατάσταση νηστείας. Μία περαιτέρω καθυστέρηση στην απορρόφηση της ριζατριπτάνης ενδέχεται να συμβεί όταν το γλωσσικό δισκίο χορηγείται μετά από γεύματα. (Βλέπε παράγραφο 4.2.)

Κατανομή

Η ριζατριπτάνη δεσμεύεται ελάχιστα (14%) από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 140 λίτρα σε άρρενα άτομα, και 110 λίτρα σε θήλεα άτομα.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια οδός μεταβολισμού της ριζατριπτάνης είναι μέσω οξειδωτικής απαμίνωσης από την μονοαμινική οξειδάση Α (ΜΑΟ-Α) προς μεταβολίτη παράγωγο του ινδολοξικού οξέος, ο οποίος δεν είναι φαρμακολογικά δραστικός. Η Ν-μονοαπομεθυλιωμένη ριζατριπτάνη, ένας μεταβολίτης με δραστηριότητα παρόμοια με εκείνη της μητρικής ένωσης στους υποδοχείς 5-HT1B/1D, σχηματίζεται σε ελάσσονα βαθμό, αλλά δεν συμβάλλει σημαντικά στην φαρμακοδυναμική δράση της ριζατριπτάνης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της Ν-μονοαπομεθυλιωμένης ριζατριπτάνης είναι περίπου 14% εκείνων της μητρικής ουσίας, και αποβάλλεται με παρόμοιο ρυθμό. Άλλοι ελάσσονες μεταβολίτες περιλαμβάνουν το Ν-οξείδιο, την 6-υδρόξυ ένωση, και το θειικό σύζευγμα του 6-υδρόξυ μεταβολίτη. Κανένας από αυτούς τους ελάσσονες μεταβολίτες δεν είναι φαρμακολογικά δραστικός. Μετά την από του στόματος χορήγηση ριζατριπτάνης χαρακτηρισμένης με 14C, η ριζατριπτάνη αντιπροσωπεύει το 17% περίπου της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Απομάκρυνση

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η AUC αυξάνεται στους άνδρες ανάλογα και στις γυναίκες σχεδόν ανάλογα με τη δόση σε ένα δοσολογικό εύρος 10-60 mg/kg. Μετά από από του στόματος χορήγηση η AUC αυξάνει σχεδόν ανάλογα με τη δόση σε ένα δοσολογικό εύρος από 2,5–10 mg. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της ριζατριπτάνης σε άνδρες και γυναίκες είναι κατά μέσο όρο 2–3 ώρες. Η κάθαρση πλάσματος της ριζατριπτάνης είναι κατά μέσο όρο περίπου 1000–1500 ml/min σε άρρενες και περίπου 900–1100 ml/min σε θήλεις, περίπου 20–30% αυτής είναι νεφρική κάθαρση. Μετά από από του στόματος δόση ριζατριπτάνης χαρακτηρισμένης με 14C, περίπου το 80% της ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα και περίπου το 10% της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα. Αυτό δείχνει ότι οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.

Σε συνέπεια με το μεταβολισμό πρώτης διόδου της, περίπου το 14% μίας από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη ριζατριπτάνη ενώ το 51% απεκκρίνεται ως μεταβολίτης παράγωγο του ινδολοξικού οξέος. Ως ενεργός Ν-μονοαπομεθυλιωμένος μεταβολίτης δεν απεκκρίνεται στα ούρα περισσότερο από το 1%.

Εάν η ριζατριπτάνη χορηγείται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα μέγιστης δόσης, δεν παρατηρείται συσσώρευση του φαρμάκου στο πλάσμα από μέρα σε μέρα.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Τα ακόλουθα στοιχεία βασίζονται σε μελέτες με το σκεύασμα με μορφή από του στόματος δισκίου.

Ασθενείς με ημικρανική κρίση: Μία ημικρανική κρίση δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ριζατριπτάνης.

*Φύλο*: Το AUC της ριζατριπτάνης (10 mg από του στόματος) ήταν περίπου 25% χαμηλότερο στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, η Cmax ήταν 11% χαμηλότερη και o Tmax παρατηρούνταν περίπου την ίδια ώρα. Αυτή η φαινόμενη διαφορά στη φαρμακοκινητική δεν είχε καμία κλινική σημασία.

*Ηλικιωμένοι*: Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριζατριπτάνης που παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 έως 77 ετών) μετά τη χορήγηση δισκίων ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες.

*Ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5–6 στην κλίμακα Child–Pugh)*: Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία προκαλούμενη από ήπια αλκοολική κίρρωση του ήπατος, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριζατριπτάνης ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νέους άνδρες και γυναίκες. Σημαντική αύξηση στο AUC (50%) και την Cmax (25%) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 7 στην κλίμακα Child–Pugh). Η φαρμακοκινητική δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με βαθμολογία στην κλίμακα Child–Pugh > 7 (σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία).

*Νεφρική ανεπάρκεια*: Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 1060 ml/min/1,73 m2), το AUC της ριζατριπτάνης μετά τη χορήγηση του δισκίου δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό από αυτό υγιών ατόμων. Σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min/1,73 m2), η AUC της ριζατριπτάνης ήταν περίπου 44% μεγαλύτερη από αυτή ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μέγιστη συγκέντρωση ριζατριπτάνης στο πλάσμα ήταν σε ασθενείς με όλους τους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας παρόμοια με αυτή υγιών ατόμων.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη, και φαρμακοκινητικής και μεταβολισμού.

**6. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Άμυλο αραβοσίτου

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

Στεατικό μαγνήσιο

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε το προϊόν σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Flixan διατίθεται σε κυψέλες PA/AL/PVC-αλουμινίου.

 Συσκευασίες των 2, 3, 6, 12 ή 18 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

Τηλ: 210- 6664805/806

Fax: 210-6664804

e-mail: info@pharmathen.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

 1ηέγκριση: για τα 5mg: 60214/23-08-2012

 για τα 10mg: 60215/23-08-2012

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**