

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Teva 5 mg compresse orodispersibili  
Rizatriptan Teva 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Rizatriptan Teva 5 mg compresse orodispersibili*

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 7,265 mg di rizatriptan benzoato (corrispondenti a 5 mg di rizatriptan).

*Rizatriptan Teva 10 mg compresse orodispersibili*

Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 14,53 mg di rizatriptan benzoato (corrispondenti a 10 mg di rizatriptan).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 1,0 mg di aspartame.

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 55,1 mg di lattosio.

Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 2,0 mg di aspartame.

Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 110,20 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

*Rizatriptan Teva 5 mg compresse orodispersibili*

Le compresse orodispersibili da 5 mg sono di colore bianco-bianco avorio, di forma rotonda, piatte, con angoli smussati, incise con la scritta 'IZ' su un lato e '5' sull'altro lato.

*Rizatriptan Teva 10 mg compresse orodispersibili*

Le compresse orodispersibili da 10 mg sono di colore bianco-bianco avorio, di forma rotonda, piatte, con angoli smussati, incise con la scritta 'IZ' su un lato e '10' sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Rizatriptan Teva non deve essere usato per la profilassi.

### Adulti a partire dai 18 anni di età e anziani

La dose raccomandata è di 10 mg.

*Dosi ulteriori:* Le dosi devono essere somministrate a distanza di almeno due ore una dall'altra; nell'arco delle 24 ore non devono essere assunte più di due dosi.

– *in caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* Se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta un'ulteriore dose. Devono essere rispettati i limiti di dosaggio sopra riportati.

– *in caso di mancato effetto:* Negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento del medesimo attacco nel caso in cui la prima dose si sia rivelata inefficace. Pertanto, se il paziente non risponde alla prima dose, non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti che non rispondono al trattamento di un attacco possono ancora verosimilmente rispondere al trattamento per attacchi successivi.

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di Rizatriptan Teva, in particolare i seguenti gruppi di pazienti:

– pazienti in trattamento con propranololo. La somministrazione di rizatriptan deve avvenire dopo un intervallo di almeno due ore dalla somministrazione di propranololo (vedere paragrafo 4.5).

– pazienti con insufficienza renale lieve o moderata,

– pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

Le dosi devono essere separate da intervalli di almeno due ore; nell'arco delle 24 ore non devono essere assunte più di due dosi.

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Rizatriptan Teva nei bambini di età compresa di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di rizatriptan nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state valutate sistematicamente.

#### Metodo di somministrazione

Uso orale

Non è necessario assumere Rizatriptan Teva compresse orodispersibili con dei liquidi.

Le compresse orodispersibili sono confezionate in un blister di alluminio. I pazienti devono essere avvertiti di non estrarre la compressa orodispersibile dal blister se non prima dell'assunzione. La compressa deve quindi essere estratta dal blister in alluminio con mani asciutte e posta sulla lingua, dove si dissolverà e potrà essere deglutita insieme alla saliva.

Le compresse orodispersibili possono essere usate in situazioni nelle quali i liquidi non sono disponibili, o per evitare la comparsa di nausea e vomito che possono accompagnare l'ingestione di compresse con dei liquidi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante di inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) o utilizzo nelle due settimane successive all'interruzione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).

Rizatriptan Teva è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica o renale.

Rizatriptan Teva è controindicato in pazienti con anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (CVA) o attacco ischemico transitorio (TIA).  
Ipertensione moderatamente severa o severa, o ipertensione lieve non trattata.

Coronaropatia accertata, inclusa cardiopatia ischemica (angina pectoris, anamnesi di infarto miocardico o ischemia silente documentata), segni e sintomi di cardiopatia ischemica o angina di Prinzmetal.

Vasculopatia periferica.

Uso concomitante di rizatriptan ed ergotamina, derivati dell'ergot (inclusa metisergide), o altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rizatriptan Teva deve essere somministrato solo a pazienti che abbiano ricevuto una chiara diagnosi di emicrania. Rizatriptan Teva non deve essere somministrato a pazienti con emicrania basilare o emiplegica.

Rizatriptan Teva non deve essere utilizzato per trattare cefalee atipiche, cioè quelle che potrebbero essere associate a condizioni mediche potenzialmente serie (ad es. ACV, rottura di aneurisma) nelle quali la vasocostrizione cerebrale potrebbe essere pericolosa.

Rizatriptan può essere associato a sintomi transitori che comprendono dolore ed oppressione toracica, i quali possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Qualora si ritenga che tali sintomi siano indicativi di cardiopatia ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi e deve essere effettuata un'appropriate valutazione clinica.

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, il rizatriptan non deve essere somministrato, senza una precedente valutazione, a pazienti nei quali sia probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio per coronaropatia (CAD) [ad es. pazienti con ipertensione, diabetici, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini sopra i 40 anni di età, donne in età post-menopausale, pazienti affetti da blocco di branca e soggetti con un'importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non individuare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci seri in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>. I pazienti con CAD diagnosticata non devono essere trattati con Rizatriptan Teva (vedere paragrafo 4.3).

Gli agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> sono stati associati a vasospasmo coronarico. In rari casi, con l'uso di agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, compreso rizatriptan, sono stati riportati ischemia o infarto miocardico (vedere paragrafo 4.8).

Altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ad es. sumatriptan) non devono essere usati in concomitanza con Rizatriptan Teva (vedere paragrafo 4.5.).

Si consiglia di attendere almeno sei ore dopo l'assunzione di rizatriptan prima di somministrare farmaci ergotamino-simili (ad es. ergotamina, diidroergotamina o metisergide). Dopo la somministrazione di una preparazione contenente ergotamina, devono trascorrere almeno 24 ore prima di somministrare rizatriptan. Sebbene in uno studio di farmacologia clinica nel quale 16 soggetti maschi sani sono stati trattati con rizatriptan per via orale ed ergotamina per via parenterale non siano stati osservati effetti vasospastici addizionali, questi sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3).

In seguito al trattamento concomitante con triptani ed inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), è stata riportata sindrome serotoninergica (che comprende un'alterazione dello stato mentale, instabilità

del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari). Queste reazioni possono essere gravi. Qualora il trattamento con rizatriptan e SSRI oppure SNRI sia ritenuto clinicamente appropriato, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento, in caso di aumento delle dosi o in caso di introduzione di un altro farmaco serotoninergico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono manifestarsi più comunemente con l'uso concomitante di triptani (5-HT<sub>1B/1D</sub> - agonisti) e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Nei pazienti trattati con triptani, tra cui il rizatriptan, può manifestarsi angioedema (per es. edema del volto, gonfiore della lingua ed edema faringeo). In caso di angioedema della lingua o della faringe, il paziente deve essere posto sotto osservazione medica fino alla risoluzione dei sintomi. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto e sostituito con farmaci di classe diversa.

Nel caso di somministrazione concomitante di rizatriptan a pazienti in terapia con substrati del CYP 2D6, si deve considerare il rischio di una potenziale interazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Cefalea da abuso di medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualunque analgesico per la cefalea può peggiorarne l'intensità. Qualora si verifichi o si sospetti questo tipo di situazione, è opportuno richiedere una valutazione medica ed interrompere il trattamento. La diagnosi di MOH deve essere presa in considerazione in presenza di pazienti con cefalea frequente o quotidiana nonostante l'uso (o a causa dell'uso) regolare di farmaci per la cefalea.

#### Fenilchetonuria

Rizatriptan Teva compresse orodispersibili contiene aspartame (E951), una fonte di fenilalanina, che può essere nocivo nei soggetti con fenilchetonuria.

#### Intolleranza al galattosio

Rizatriptan Teva compresse orodispersibili contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Ergotamina, derivati dell'ergot (inclusa metisergide), altri agonisti dei recettori 5 HT<sub>1B/1D</sub>*

A causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan ed ergotamina, derivati dell'ergot (inclusa metisergide), o altri agonisti dei recettori 5 HT<sub>1B/1D</sub> (ad es. sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di

vasocostrizione coronarica ed effetti ipertensivi. Questa associazione è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori delle monoaminoossidasi*

Il rizatriptan è metabolizzato principalmente attraverso la monoaminoossidasi tipo 'A' (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile risultano aumentate dalla somministrazione concomitante di un inibitore delle MAO-A selettivo e reversibile. Effetti simili o maggiori sono previsti con inibitori delle MAO non selettivi, reversibili (ad es. linezolid) e irreversibili. A causa del rischio di vasocostrizione coronarica e di episodi ipertensivi, la somministrazione di Rizatriptan Teva a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata. (Vedere paragrafo 4.3).

#### *Beta-bloccanti*

Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan possono essere aumentate dalla somministrazione concomitante di propranololo. Questo incremento è molto probabilmente dovuto ad un'interazione metabolica di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A gioca un ruolo sia nel metabolismo del rizatriptan che in quello del propranololo. Questa interazione porta ad un aumento medio dell'AUC e della  $C_{max}$  del 70-80%. Nei pazienti in terapia con propranololo deve essere usata la dose da 5 mg di Rizatriptan Teva (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio sull'interazione tra farmaci, nadololo e metoprololo non hanno alterato le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan.

#### *Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) /Inibitori della Ricaptazione della Serotonina e della Norepinefrina (SNRI) e Sindrome Serotoninergica*

In seguito all'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e di triptani sono stati segnalati casi di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (che comprende alterazione dello stato mentale, instabilità del sistema nervoso autonomo e anomalie neuromuscolari) (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che il rizatriptan inibisce il citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). I dati sulle interazioni cliniche non sono disponibili. Quando il rizatriptan viene somministrato a pazienti che assumono substrati del CYP 2D6, occorre tenere in considerazione le potenziali interazioni.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Fertilità

Gli effetti sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato

soltanto effetti minimi sulla fertilità a concentrazioni plasmatiche di gran lunga superiori alla concentrazione terapeutica nell'uomo (più di 500 volte).

### Gravidanza

La sicurezza del rizatriptan per l'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi a livelli di dosaggio superiori alla dose terapeutica per quanto riguarda lo sviluppo embrionale o fetale o l'evoluzione della gestazione, del parto e dello sviluppo post-natale.

Poiché gli studi su riproduzione e sviluppo nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, Rizatriptan Teva deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

### Allattamento

Studi nel ratto hanno indicato che si verifica un passaggio molto elevato di rizatriptan nel latte.

Riduzioni transitorie e molto limitate del peso corporeo dei cuccioli prima dello svezzamento sono state osservate solo ad esposizioni sistemiche materne di molto superiori rispetto al livello di esposizione massima per l'uomo. Non sono disponibili dati sull'uomo.

Pertanto, deve essere esercitata cautela quando si somministra rizatriptan a donne che allattano al seno. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento nelle 24 ore successive al trattamento.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'emicrania o il trattamento con Rizatriptan Teva possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in trattamento con rizatriptan sono stati riportati anche capogiri. I pazienti devono perciò valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di Rizatriptan Teva.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Rizatriptan (come compresse e formulazione liofilizzata) è stato valutato in 8630 pazienti adulti in studi clinici controllati fino a un anno. Gli effetti indesiderati più comuni osservati in tali studi sono stati capogiro, sonnolenza ed astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati in studi clinici e/o riportati nell'esperienza post-marketing:

*(Molto comune [ $\geq 1/10$ ]; Comune [ $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ]; Non comune: [ $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ]; Raro:*

*[ $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ]; Molto raro [ $\leq 1/10.000$ ]; non nota [la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili]).*

***Disturbi del sistema immunitario:***

*Raro:* reazione da ipersensibilità, reazione anafilattica/anafilattoide.

***Disturbi psichiatrici:***

*Comune:* insonnia.

*Non comune:* disorientamento, nervosismo.

***Patologie del sistema nervoso:***

*Comune:* capogiro, sonnolenza, parestesia, cefalea, ipoestesia, ridotta acuità mentale.

*Non comune:* atassia, vertigine, disgeusia/gusto sgradevole, tremore, sincope..

*Non nota:* crisi convulsiva, sindrome serotoninergica.

***Patologie dell'occhio:***

*Non comune:* visione offuscata.

***Patologie cardiache:***

*Comune:* palpitazioni.

*Non comune:* aritmia, anomalie dell'ECG, tachicardia.

*Raro:* accidente cerebrovascolare (la maggior parte di queste reazioni avverse sono state riportate in pazienti con fattori di rischio predittivi di cardiopatia coronarica), bradicardia.

*Non nota:* ischemia miocardica o infarto miocardico (la maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica).

***Patologie vascolari:***

*Non comune:* ipertensione, vampate di calore.

*Non nota:* ischemia vascolare periferica.

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:***

*Comune:* disturbi faringei.

*Non comune:* dispnea.

*Raro:* sibilo.

***Patologie gastrointestinali:***



*Comune:* nausea, bocca secca, vomito, diarrea, dispepsia.

*Non comune:* sete.

*Non nota:* colite ischemica.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

*Comune:* rossore.

*Non comune:* prurito, orticaria, angioedema (ad es. edema del viso, gonfiore della lingua, edema della faringe) (per l'angioedema vedere anche paragrafo 4.4), eruzione cutanea, sudorazione.

*Non nota:* necrolisi tossica epidermica.

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:**

*Comune:* senso di pesantezza regionale, dolore al collo, rigidità.

*Non comune:* tensione regionale, debolezza muscolare, dolore della faccia, mialgia.

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

*Comune:* astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Rizatriptan 40 mg (somministrato sia in compresse a dose singola sia in due dosi con un intervallo di due ore) è stato generalmente ben tollerato in più di 300 pazienti adulti; gli effetti avversi più comuni correlati al farmaco sono stati capogiri e sonnolenza.

In uno studio di farmacologia clinica nel quale 12 soggetti adulti hanno ricevuto rizatriptan a dosi cumulative totali di 80 mg (somministrate nell'arco di quattro ore), due soggetti hanno manifestato sincope e/o bradicardia. Un soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiri tre ore dopo aver ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrati nell'arco di due ore). Un blocco AV di terzo grado, sensibile all'atropina, è stato osservato

un'ora dopo l'insorgenza degli altri sintomi. Il secondo soggetto, un uomo di 25 anni, ha manifestato capogiri transitori, sincope, incontinenza e una pausa sistolica della durata di 5 secondi (registrata mediante ECG) immediatamente dopo una venopuntura dolorosa. La venopuntura era stata effettuata due ore dopo che il soggetto aveva ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrati nell'arco di quattro ore).

Inoltre, in base alla farmacologia del rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di Rizatriptan Teva, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es. lavanda gastrica seguita da carbone attivo). Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico deve essere proseguito per almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi clinici.

Gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni sieriche di rizatriptan non sono noti.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiemicrania, agonisti selettivi della serotonina (5HT<sub>1</sub>), Codice ATC: N02C C04

#### Meccanismo d'azione

Agonisti selettivi della serotonina (5HT<sub>1B/1D</sub>)

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> umani ed ha effetto o attività farmacologica scarsi o nulli a livello dei recettori 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>; alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> o beta adrenergici; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici; H<sub>1</sub> istaminici; muscarinici o delle benzodiazepine.

L'efficacia terapeutica del rizatriptan nel trattamento della cefalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> dei vasi sanguigni intracranici extracerebrali, che si ritiene si dilatino durante un attacco, e sui nervi sensoriali del trigemino che li innervano. L'attivazione di questi recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> può comportare la costrizione dei vasi sanguigni intracranici che generano il dolore e l'inibizione del rilascio neuropeptidico che induce una diminuzione dell'infiammazione dei tessuti sensibili ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Adulti*

L'efficacia del rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi emicranici è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati e controllati con placebo, che erano strutturati in modo simile agli studi di rizatriptan compresse. In uno studio (n=311), nei pazienti trattati con rizatriptan le percentuali di sollievo dalla cefalea 2 ore dopo il trattamento sono state di circa il 66% per rizatriptan

5 mg e 10 mg rispetto al 47% rilevato nel gruppo trattato con placebo. In uno studio con una popolazione di maggiori dimensioni (n=547), le percentuali di sollievo dalla cefalea 2 ore dopo il trattamento sono state del 59% nei pazienti trattati con rizatriptan 5 mg e del 74% dopo la somministrazione di 10 mg rispetto al 28% del gruppo placebo. Rizatriptan è stato anche in grado di alleviare sintomi quali disabilità, nausea, fotofobia e fonofobia associati agli episodi di emicrania. Un effetto significativo sul sollievo dal dolore è stato osservato già 30 minuti dopo la somministrazione in uno dei due studi clinici per la dose da 10 mg (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base degli studi effettuati con le compresse orali, viene confermata l'efficacia di rizatriptan nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè l'emicrania che si manifesta entro 3 giorni prima o dopo l'inizio del ciclo mestruale.

#### *Adolescenti (12-17 anni di età)*

L'efficacia del rizatriptan in pazienti pediatriche (da 12 a 17 anni di età) è stata valutata in uno studio

multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (n = 570). Si richiedeva che la popolazione di pazienti avesse un'anamnesi di non responsività alla terapia con FANS e paracetamolo. Ai pazienti con mal di testa qualificato come emicrania è stato inizialmente somministrato placebo o rizatriptan entro 30 minuti dall'inizio dell'attacco. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo sono stati quindi trattati con placebo o rizatriptan per un singolo attacco di emicrania. Utilizzando una strategia di dosaggio basata sul peso, i pazienti da 20 kg a <40 kg hanno ricevuto 5 mg di rizatriptan ed i pazienti di 40 kg hanno ricevuto 10 mg di rizatriptan.

In questo studio di popolazione arricchito, è stata osservata una differenza del 9% tra il trattamento attivo ed il placebo per l'endpoint primario di efficacia di liberazione dal dolore (riduzione da dolore moderato o grave a nessun dolore) 2 ore dopo il trattamento (31% sotto rizatriptan contro 22% per il placebo (p = 0,025)). Non è stata trovata nessuna differenza significativa per l'endpoint secondario di sollievo dal dolore (riduzione da dolore moderato o grave a lieve dolore o nessun dolore).

#### *Bambini (6-11 anni di età)*

L'efficacia del rizatriptan è stata valutata anche in pazienti pediatriche dai 6 ai 11 anni nello stesso studio clinico in acuto controllato con placebo (n = 200). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la libertà dal dolore 2 ore dopo il trattamento non è stata significativamente differente da un punto di vista statistico nei pazienti che hanno ricevuto rizatriptan 5 e 10 mg rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (39,8% vs 30,4%, p = 0,269).

Rizatriptan Teva compresse orodispersibili permette ai pazienti con emicrania di trattare i loro attacchi senza la necessità di assumere liquidi. Ciò può consentire al paziente di assumere il medicinale più precocemente, per esempio quando non vi è disponibilità di liquidi, evitando così un possibile peggioramento dei sintomi GI correlati all'assunzione di liquidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il rizatriptan viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale.

La biodisponibilità orale media delle compresse orodispersibili è approssimativamente del 40-45%, e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) si raggiungono dopo circa 1,58 ore ( $T_{max}$ ). In seguito alla somministrazione di rizatriptan come compressa orodispersibile, il tempo in cui viene raggiunta la massima concentrazione plasmatica è ritardato di 30-60 minuti rispetto alla compressa.

### *Effetto del cibo*

L'effetto del cibo sull'assorbimento del rizatriptan dalle compresse orodispersibili non è stato studiato. Per le compresse di rizatriptan, il  $T_{max}$  è ritardato di circa 1 ora quando le compresse vengono somministrate a stomaco pieno. Un ulteriore ritardo nell'assorbimento del rizatriptan può verificarsi quando le compresse orodispersibili vengono somministrate dopo i pasti.

### Distribuzione

Il rizatriptan si lega in minima parte (14%) alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è approssimativamente di 140 litri nei soggetti di sesso maschile e di 110 litri nei soggetti di sesso femminile.

### Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo del rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoaminoossidasi-A (MAO-A) che porta alla formazione del metabolita acido indolacetico, farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma il N-monodesmetile-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, ma che non contribuisce in maniera significativa all'attività farmacodinamica del rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche dell'N-monodesmetile-rizatriptan sono pari a circa il 14% di quelle del composto progenitore, e viene eliminato in una percentuale simile. Altri metaboliti minori comprendono l'N-ossido, il composto 6-idrossilato e la forma coniugata con il solfato del metabolita 6-idrossilato. Nessuno di questi metaboliti minori è farmacologicamente attivo. In seguito a somministrazione orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, il rizatriptan è responsabile per circa il 17% della radioattività plasmatica circolante.

### Eliminazione

Dopo somministrazione per via endovenosa, l'AUC aumenta proporzionalmente alla dose nell'uomo e quasi proporzionalmente alla dose nella donna in un intervallo di dosaggio compreso tra 10 e 60 µg/kg. Dopo somministrazione per via orale, l'AUC aumenta in modo quasi proporzionale alla dose in un intervallo di dosaggio compreso tra 2,5 e 10 mg. L'emivita plasmatica del rizatriptan in

uomini e donne è in media di 2-3 ore. La clearance plasmatica del rizatriptan è in media di circa 1.000-1.500 ml/min negli uomini e di circa 900-1.100 ml/min nelle donne; circa il 20-30% di questa è ascrivibile alla clearance renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con  $^{14}\text{C}$ , circa l'80% della radioattività viene escreta nelle urine e circa il 10% della dose viene eliminata con le feci. Questo dimostra che i metaboliti vengono escreti primariamente per via renale.

In accordo con il suo metabolismo di primo passaggio, circa il 14% di una dose orale viene escreto nelle urine come rizatriptan immodificato, mentre il 51% viene eliminato come metabolita acido indolacetico. Non più dell'1% viene escreto nelle urine come metabolita attivo N-monodesmetile.

Se il rizatriptan viene somministrato secondo lo schema di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del principio attivo giorno dopo giorno.

### Caratteristiche dei pazienti

I dati seguenti si basano su studi con una formulazione in compresse orali.

#### *Pazienti con un attacco emicranico*

Un attacco emicranico non interferisce con la farmacocinetica del rizatriptan.

#### *Genere*

L'AUC del rizatriptan (10 mg per via orale) è risultata del 25% più bassa negli uomini rispetto alle donne, la  $C_{\max}$  dell'11% più bassa e il  $T_{\max}$  è stato raggiunto circa nello stesso momento. Questa apparente differenza farmacocinetica non ha assunto alcuna rilevanza clinica.

#### *Popolazione anziana*

Le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan osservate negli anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) dopo la somministrazione delle compresse sono apparse simili a quelle osservate nei giovani adulti.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio di farmacocinetica di rizatriptan (come formulazione orale liofilizzata) è stato condotto in pazienti emicranici pediatrici da 6 a 17 anni di età. Le esposizioni medie in seguito alla somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzato orale in pazienti pediatrici con peso 20-39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici con peso di 40 kg sono stati rispettivamente del 15% inferiore e del 17% superiore rispetto all'esposizione osservata in seguito a singola somministrazione di una dose di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale agli adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

#### *Compromissione epatica (Punteggio di Child-Pugh 5-6)*

Dopo somministrazione orale in pazienti con compromissione epatica causata da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan sono risultate simili a quelle osservate in soggetti giovani di ambo i sessi. Nei pazienti con moderata compromissione epatica (Punteggio di Child-Pugh 7) si è osservato un significativo aumento dell'AUC (50%) e della  $C_{max}$  (25%). La farmacocinetica non è stata studiata nei pazienti con punteggio di Child-Pugh >7 (grave compromissione epatica).

#### *Danno renale*

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina 10-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC del rizatriptan dopo la somministrazione delle compresse non è apparsa significativamente diversa da quella osservata nei soggetti sani. Nei pazienti in emodialisi (clearance della creatinina <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC del rizatriptan è risultata superiore di circa il 44% rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Le concentrazioni plasmatiche massime del rizatriptan nei pazienti con qualsiasi grado di danno renale sono apparse simili a quelle dei soggetti sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla riproduttiva e sullo sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato,  
Amido di mais,  
Mannitolo (E421),  
Amido (di mais) pregelatinizzato),  
Aspartame (E951),  
Aroma mente piperita,  
Silice colloidale anidra,  
Sodio stearil fumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters perforati a dose unitaria in OPA/Alluminio/PVC-Alluminio in confezioni da 2, 3, 6, 12, 18, 28 o 30 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non autorizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 5 mg compresse orodispersibili " 2 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351014

" 5 mg compresse orodispersibili " 3 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351026/

" 5 mg compresse orodispersibili " 6 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351038

" 5 mg compresse orodispersibili " 12 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351040

" 5 mg compresse orodispersibili " 18 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351053

" 5 mg compresse orodispersibili " 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351065

" 5 mg compresse orodispersibili " 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351077

" 10 mg compresse orodispersibili " 2 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351089

" 10 mg compresse orodispersibili " 3 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351091

" 10 mg compresse orodispersibili " 6 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351103

" 10 mg compresse orodispersibili " 12 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351115

" 10 mg compresse orodispersibili " 18 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351127

" 10 mg compresse orodispersibili " 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351139

" 10 mg compresse orodispersibili " 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 041351141

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 marzo 2013  
Rinnovo dell'autorizzazione: 23 gennaio 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco