

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Sandoz 5 mg compresse orodispersibili
Rizatriptan Sandoz 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rizatriptan Sandoz 5 mg compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di rizatriptan (come rizatriptan benzoato).
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa dispersibile contiene 2,8 mg di aspartame.

Rizatriptan Sandoz 10 mg compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di rizatriptan (come rizatriptan benzoato).
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa dispersibile contiene 5,6 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Rizatriptan Sandoz 5 mg compresse orodispersibili: compresse piatte, rotonde, di colore da bianco a bianco-grigio, incise con la scritta "RZT" su un lato e "5" sull'altro.

Rizatriptan Sandoz 10 mg compresse orodispersibili: compresse piatte, rotonde, di colore da bianco a bianco-grigio, incise con la scritta "RZT" su un lato e "10" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti dai 18 anni di età in su

La dose raccomandata è di 10 mg.

Dosi ulteriori: le dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 2 ore l'una dall'altra; nelle 24 ore non devono essere assunte più di 2 dosi.

-In caso di ricomparsa della cefalea entro le 24 ore: se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta un'ulteriore dose. Devono essere osservati i limiti di dosaggio sopra menzionati.

-In caso di mancato effetto: nel corso degli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale si è rivelata inefficace. Pertanto, se un paziente non risponde alla prima dose non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

Gli studi clinici hanno dimostrato che è probabile che i pazienti che non rispondono al trattamento di un attacco rispondano invece al trattamento degli attacchi successivi.

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

- pazienti in trattamento con propranololo. Rizatriptan deve essere somministrato a distanza di almeno 2 ore dalla somministrazione di propranololo (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti con insufficienza renale lieve o moderata;
- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

Le dosi devono essere separate da intervalli di almeno 2 ore; nell'arco delle 24 ore non devono essere assunte più di 2 dosi.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia del rizatriptan nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono ancora state stabilite.

Dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma nessuna raccomandazione riguardante la posologia può essere fatta.

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Rizatriptan compresse orodispersibili non deve essere utilizzato per la profilassi.

Rizatriptan compresse orodispersibili può essere assunto anche senza liquidi.

La compressa può essere collocata sulla lingua, dove questa si dissolverà e verrà deglutita con la saliva.

Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi, oppure per evitare la nausea e il vomito che potrebbero accompagnare l'assunzione delle compresse con i liquidi.

4.3 Controindicazioni

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

Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o utilizzo entro 2 settimane dalla sospensione della terapia con MAO-inibitori (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con grave insufficienza epatica o renale.

Pazienti con anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ACV) o attacco ischemico transitorio (AIT).

Ipertensione moderatamente grave o grave, o ipertensione lieve ma non trattata.

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

Vasculopatia periferica.

Uso contemporaneo di rizatriptan ed ergotamina, derivati dell'ergot (inclusa metisergide) o altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D} (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rizatriptan deve essere somministrato solo ai pazienti nei quali sia stata effettuata una chiara diagnosi di emicrania. Rizatriptan non deve essere somministrato a pazienti con emicrania emiplegica o basilare.

Rizatriptan non deve essere usato per trattare cefalee "atipiche", per esempio quelle che possono essere associate a condizioni mediche potenzialmente gravi (come ACV, rottura di aneurisma), nelle quali la vasocostrizione cerebrovascolare può essere pericolosa.

Rizatriptan può essere associato a sintomi transitori, tra i quali dolore e oppressione toracica, che possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Qualora si ritenga che tali sintomi indichino una cardiopatia ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi e deve essere effettuata una appropriata valutazione clinica.

Come altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}, rizatriptan non deve essere somministrato senza una preventiva valutazione ai pazienti nei quali è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o ai pazienti a rischio per cardiopatia coronarica (CAD) (per esempio pazienti con ipertensione, diabetici, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini di età superiore ai 40 anni, donne in età postmenopausale, pazienti con blocco di branca e pazienti con una spiccata anamnesi familiare di CAD). Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, dopo la somministrazione di 5-HT₁-agonisti si sono verificati gravi eventi cardiaci anche nei pazienti senza una cardiopatia di base. I pazienti con CAD accertata non devono ricevere rizatriptan (vedere paragrafo 4.3).

Gli agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D} sono stati associati a vasospasmo coronarico. In rari casi, con l'uso degli agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, compreso rizatriptan, sono stati riportati ischemia miocardica o infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

Gli altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D} (per esempio sumatriptan) non devono essere usati in concomitanza con rizatriptan (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di attendere almeno 6 ore dalla somministrazione di rizatriptan prima di somministrare medicinali del tipo ergotamina (per esempio ergotamina, diidroergotamina o metisergide). Prima di somministrare rizatriptan devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di una preparazione contenente ergotamina. Sebbene in uno studio di farmacologia clinica condotto su 16 soggetti maschi sani trattati con rizatriptan per via orale ed ergotamina per via parenterale non siano stati osservati effetti vasospastici addizionali, tali effetti sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3).

In seguito al trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) è stata riportata sindrome da serotonina (comprese alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con rizatriptan e un SSRI o un SNRI è clinicamente giustificato, si raccomanda un'adeguata osservazione del paziente, in particolare durante il trattamento e all'atto di ogni aumento del dosaggio o dell'aggiunta di altri medicinali serotoninergici (vedere paragrafo 4.5)

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani (agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}) e di preparati erboristici contenenti erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Nei pazienti trattati con triptani, tra i quali rizatriptan, può insorgere angioedema (per esempio edema del volto, gonfiore della lingua ed edema faringeo). Nel caso si manifesti 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 un agente appartenente a un'altra classe di principi attivi.

Quando rizatriptan viene somministrato a pazienti che assumono substrati del CYP 2D6 è necessario prendere in considerazione il potenziale di interazioni (vedere paragrafo 4.5).

Cefalea da abuso di analgesici (MOH)

L'uso prolungato di analgesici per il mal di testa può peggiorare il disturbo. Se questo è il caso o se si sospetta che lo sia, sospendere il trattamento e chiedere assistenza medica. La diagnosi di cefalea da abuso di analgesici deve essere sospettata nei pazienti che hanno mal di testa frequenti o quotidiani a dispetto (o a causa) dell'utilizzo regolare di medicinali analgesici.

Pazienti fenilchetonurici: i pazienti fenilchetonurici devono essere informati che Rizatriptan compresse orodispersibili contiene aspartame (E951), una fonte di fenilalanina che può essere nociva alle persone affette da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ergotamina, derivati dell'ergot (inclusa metisergide), altri agonisti dei recettori 5 HT_{1B/1D}

A causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan ed ergotamina, derivati dell'ergot (compresa metisergide) o altri agonisti dei recettori 5 HT_{1B/1D} (per esempio sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione coronarica e di effetti ipertensivi. Questa combinazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori delle monoaminossidasi

Rizatriptan è metabolizzato principalmente mediante la monoaminossidasi del sottotipo "A" (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile sono state incrementate dalla somministrazione contemporanea di un inibitore della MAO-A selettivo e reversibile. Con MAO-inibitori non selettivi, reversibili (per esempio linezolid) e irreversibili, sono da prevedersi effetti simili o maggiori. A causa del rischio di vasocostrizione coronarica e di episodi ipertensivi, la somministrazione di rizatriptan a pazienti che assumono MAO-inibitori è controindicata. (vedere paragrafo 4.3)

Beta-bloccanti

Le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan possono essere aumentate dalla somministrazione concomitante di propranololo. Con ogni probabilità questo incremento è dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due principi attivi, poiché la MAO-A riveste un ruolo nel metabolismo sia di rizatriptan sia di propranololo. Questa interazione provoca un incremento 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 (vedere paragrafo 4.2).

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

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)/Inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e sindrome da serotonina

In seguito all'uso concomitante di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o di inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e triptani sono stati descritti casi di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (incluse alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che rizatriptan inibisce il citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). Non sono disponibili dati sull'interazione clinica. Quando rizatriptan viene somministrato a pazienti che assumono substrati del CYP 2D6, deve essere tenuta in considerazione la potenziale interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di rizatriptan durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi condotti sugli animali, a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici, non indicano effetti nocivi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul parto e sullo sviluppo postnatale.

Poiché gli studi sulla riproduzione e lo sviluppo animale non sono sempre predittivi della risposta umana, rizatriptan deve essere usato durante la gravidanza solo se assolutamente necessario.

Allattamento

Studi condotti sui ratti hanno indicato un passaggio molto elevato di rizatriptan nel latte. Sono state osservate riduzioni transitorie e molto limitate del peso corporeo dei cuccioli prima dello svezzamento solo quando l'esposizione sistemica materna eccedeva di molto i livelli di massima esposizione per l'uomo. Non esistono dati relativi all'uomo.

È pertanto necessario esercitare cautela quando si somministra rizatriptan a donne che allattano al seno. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata, evitando l'allattamento per le 24 ore successive al trattamento.

Fertilità

Effetti sulla fertilità umana non sono stati stabiliti. Gli studi sugli animali hanno rivelato effetti minimi sulla fertilità a concentrazioni plasmatiche di gran lunga superiori alle concentrazioni terapeutiche umane (più di 500 volte).

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

In alcuni pazienti l'emicrania o il trattamento con rizatriptan possono causare sonnolenza. In alcuni pazienti in terapia con rizatriptan sono stati anche riportati capogiri. Durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di rizatriptan i pazienti devono pertanto valutare la propria capacità di svolgere attività complesse.

4.8 Effetti indesiderati

Rizatriptan (in compresse e orodispersibile) è stato valutato su oltre 8630 pazienti fino a un anno nell'ambito di studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza durante gli studi clinici sono stati capogiri, sonnolenza e astenia/affaticamento.

Gli effetti indesiderati descritti di seguito sono stati valutati nel corso degli studi clinici e/o riportati durante l'esperienza del periodo post-marketing.

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Raro : reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: disorientamento, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, sonnolenza, parestesia, cefalea, ipoestesia, diminuzione dell'acutezza mentale.

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

Raro: sincope, .

Non nota: convulsioni, sindrome da serotonina.

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 è stata riportata in pazienti con fattori di rischio predittivi di cardiopatia coronarica), bradicardia.

Non nota: ischemia o infarto del miocardio (La maggior parte di queste reazioni avverse è stata riportata in pazienti con fattori di rischio predittivi di cardiopatia coronarica).

Patologie vascolari

Non comune: ipertensione, vampate di calore/rossore.

Non nota: ischemia vascolare periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: disturbi faringei.

Non comune: dispnea.

Raro: sibilo

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, secchezza delle fauci, vomito, diarrea, dispepsia.

Non comune: sete.

Non nota: colite ischemica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: arrossamento.

Non comune: prurito, orticaria, angioedema (per esempio edema facciale, gonfiore della lingua, edema faringeo) (per angioedema vedere anche paragrafo 4.4), rash, sudorazione.

Non nota: , necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: sensazione di pesantezza regionale, dolore al collo, rigidità.

Non comune: tensione regionale, debolezza muscolare, dolore al viso, mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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/rischio 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.

4.9 Sovradosaggio

Rizatriptan 40 mg (somministrato in dose singola o in due dosi con un intervallo di 2 ore) è stato generalmente ben tollerato in oltre 300 pazienti adulti; capogiri e sonnolenza sono stati i più comuni effetti indesiderati correlati al farmaco.

In uno studio di farmacologia clinica, in cui 12 soggetti adulti hanno ricevuto rizatriptan a dosi cumulative totali di 80 mg (somministrate nell'arco di 4 ore), due soggetti hanno sperimentato sincope e/o bradicardia. Un soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiri 3 ore dopo aver ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 2 ore). Un'ora dopo l'insorgenza degli altri sintomi è stato osservato un blocco AV di terzo grado, responsivo all'atropina. Il secondo soggetto, un uomo di 25 anni, ha accusato capogiri transitori, sincope, incontinenza e una pausa sistolica della durata di 5 secondi (registrata mediante ECG) immediatamente dopo una venipuntura dolorosa. La venipuntura era stata effettuata 2 ore dopo che il soggetto aveva ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 4 ore).

Inoltre, sulla base della farmacologia di rizatriptan, dopo un sovradosaggio possono insorgere ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più gravi. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di rizatriptan, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (per esempio lavanda gastrica seguita da carboni attivi). Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico deve durare almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi clinici.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, medicinali antiemcranici; agonisti selettivi dei recettori serotoninergici (5-HT₁).
Codice ATC: N02C C04.

Meccanismo di azione

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori umani 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e ha un effetto e un'attività farmacologica scarsi o nulli a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, dei recettori alfa1-, alfa2- o beta-adrenergici, D1, D2 dopaminergici, H1 istaminici, muscarinici o delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica di rizatriptan nel trattamento della cefalalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} sui 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_{1B} e 5-HT_{1D} può comportare la costrizione dei vasi sanguigni intracranici responsabili del dolore e l'inibizione del rilascio neuropeptidico che provoca una riduzione dell'infiammazione dei tessuti sensitivi e della trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

Effetti farmacodinamici

Adulti

L'efficacia di rizatriptan compresse orodispersibili nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati e controllati con placebo, strutturati in modo simile alle prove cliniche con rizatriptan compresse. In uno studio (n=311) entro le due ore successive al dosaggio i ratei di sollievo nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili erano circa del 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg, rispetto al 47% del gruppo placebo. In uno studio più ampio (n=547) entro le due ore successive al dosaggio i ratei di sollievo nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili sono stati del 59% per il gruppo da 5 mg e del 74% per quello da 10 mg, rispetto al 28% del gruppo placebo. Rizatriptan compresse orodispersibili ha anche risolto la disabilità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che avevano accompagnato gli episodi di emicrania. In uno dei due studi clinici, per la dose di 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo dal dolore già 30 minuti dopo la somministrazione (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base degli studi con effettuati con le compresse orali, rizatriptan conferma la sua efficacia nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania che si manifesta entro i tre giorni precedenti o successivi l'inizio del ciclo mestruale.

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia di rizatriptan liofilizzati orali in pazienti pediatriche (da 12-17 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 fosse anamnesticamente non responsiva alla terapia con FANS e paracetamolo. I pazienti con una cefalea di tipo emicranico qualificante inizialmente sono stati trattati con placebo o rizatriptan nei 30 minuti successivi all'insorgenza. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo hanno poi trattato un singolo attacco di emicrania con placebo o rizatriptan. Usando una strategia di dosaggio basata sul peso, i pazienti di peso da 20 kg a <40 kg hanno ricevuto 5 mg di rizatriptan e i pazienti di peso ≥ 40 kg hanno ricevuto 10 mg di rizatriptan.

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

Bambini (6-11 anni di età)

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

Rizatriptan compresse orodispersibili consente ai pazienti che soffrono di emicrania di trattare i loro attacchi senza dover ingerire liquidi. Questo permette ai pazienti di prendere il medicinale più tempestivamente, per esempio nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi, e di evitare il possibile peggioramento dei sintomi gastrointestinali dovuto all'ingestione di liquidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale rizatriptan viene assorbito rapidamente e completamente. La biodisponibilità orale media delle compresse orodispersibili è approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) sono raggiunti in circa 1,58 ore (T_{max}). Rispetto alle compresse, il tempo necessario a raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime in seguito alla somministrazione di rizatriptan è ritardato di 30-60 minuti.

Effetto del cibo: l'effetto del cibo sull'assorbimento di rizatriptan compresse orodispersibili non è stato studiato. Per quanto riguarda rizatriptan compresse, il T_{max} è ritardato di circa un'ora quando le compresse vengono assunte a stomaco pieno. Quando dopo un pasto vengono somministrate le compresse orodispersibili può verificarsi un ulteriore ritardo nell'assorbimento di rizatriptan.

Distribuzione

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 di rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoamino ossidasi-A (MAO-A) nel metabolita acido indolacetico, che è farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma l'N-monodesmetil-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT_{1B/1D}, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica di rizatriptan. L'N-monodesmetil-rizatriptan presenta concentrazioni plasmatiche pari a circa il 14% di quelle del composto progenitore e viene eliminato in percentuale analoga. Altri metaboliti minori comprendono l'N-ossido, il composto 6-idrossilato e la forma coniugata con solfato del metabolita 6-idrossilato. Nessuno di questi metaboliti minori è farmacologicamente attivo. In seguito a somministrazione orale di rizatriptan radiomarcato con ¹⁴C, rizatriptan è responsabile di circa il 17% della radioattività plasmatica circolante.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa l'AUC aumenta, proporzionalmente nell'uomo e quasi proporzionalmente nella donna, con la dose nel range di dosaggio 10-60 µg/kg. In seguito a somministrazione orale l'AUC aumenta in modo quasi proporzionale con la dose in un range di dosaggio di 2,5-10 mg. L'emivita plasmatica di rizatriptan negli uomini e nelle donne è in media 2-3 ore. La clearance plasmatica di rizatriptan è in media circa 1000-1500 ml/min negli uomini e circa 900-1100 ml/min nelle donne; circa il 20-30% di questa è costituito dalla clearance renale. In seguito alla somministrazione di una dose orale di rizatriptan radiomarcato con ¹⁴C, circa l'80% della radioattività è escreta nelle urine e circa il 10% della dose è escreta nelle feci. Ciò dimostra che i metaboliti vengono escreti principalmente per via renale.

Coerentemente con il suo metabolismo di primo passaggio, il 14% circa di una dose orale viene escreto con le urine in forma di rizatriptan immodificato, mentre il 51% viene escreto sotto forma del metabolita acido indolacetico. Non più dell'1% viene escreto nelle urine sotto forma del metabolita attivo N-monodesmetil.

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

Caratteristiche dei pazienti

I seguenti dati sono basati sugli studi con rizatriptan compresse.

Pazienti con un attacco emicranico: un attacco emicranico non interferisce con la farmacocinetica di rizatriptan.

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

Pazienti anziani: in seguito alla somministrazione delle compresse in pazienti anziani, le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan osservate nei soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) sono state simili a quelle osservate nei giovani adulti.

Popolazione pediatrica: uno studio di farmacocinetica del rizatriptan (formulazione in liofilizzati orali) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici da 6 a 17 anni di età. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti pediatrici di peso compreso tra 20-39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti pediatrici di peso ≥ 40 kg sono state rispettivamente del 15% inferiore e del 17% superiore rispetto alla esposizione osservata dopo somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

Compromissione della funzionalità epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6): in seguito a somministrazione orale in pazienti con danno epatico causato da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan sono risultate simili a quelle osservate nei soggetti giovani di entrambi i sessi. Nei pazienti con danno epatico moderato (punteggio di Child-Pugh 7) è stato osservato un incremento significativo dell'AUC (50%) e della C_{max} (25%). Non è stata studiata la farmacocinetica nei pazienti con punteggio di Child-Pugh >7 (compromissione epatica grave).

Compromissione della funzionalità renale: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 10-60 ml/min/1,73 m²), l'AUC di rizatriptan in seguito alla somministrazione delle compresse non è stata significativamente diversa da quella osservata nei soggetti sani. Nei pazienti in emodialisi (clearance della creatinina <10 ml/min/1,73 m²) l'AUC di rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata nei pazienti con funzionalità renale normale. La concentrazione plasmatica massima di rizatriptan nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata simile a quella dei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici non indicano alcun rischio per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, sicurezza farmacologica, e farmacocinetica e metabolismo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio silicato
Crosprovidone tipo A
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina silificata
Mannitolo (E421)

Aspartame (E951)
Magnesio stearato
Aroma di arancia dolce (gomma arabica E414, acido ascorbico E300, butirato di etile, maltodestrina, olio di arancia)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rizatriptan Sandoz 5 mg :
Blister Al//Al: 2, 3, 6, 18 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Rizatriptan Sandoz 10 mg:
Blister Al//Al: 2, 3, 6, 12, 18 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il prodotto non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio VA- ITALIA

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

041302011 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 2 Compresse In Blister Al/Al
041302023 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 3 Compresse In Blister Al/Al
041302035 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 6 Compresse In Blister Al/Al
041302047 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 18 Compresse In Blister Al/Al
041302050 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 2 Compresse In Blister Al/Al
041302062 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 3 Compresse In Blister Al/Al
041302074 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 6 Compresse In Blister Al/Al
041302086 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 12 Compresse In Blister Al/Al
041302098 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 18 Compresse In Blister Al/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:
Marzo 2013**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: