

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIZADOL 5 mg compresse  
TRIZADOL 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **TRIZADOL 5 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 7,265 mg di rizatriptan benzoato (corrispondente a 5 mg di rizatriptan).

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 30,25 mg nella compressa da 5 mg.

#### **TRIZADOL 10 mg compresse**

Ciascuna compressa contiene 14,53 mg di rizatriptan benzoato (corrispondente a 10 mg di rizatriptan).

Eccipienti con effetti noti: lattosio monidrato e 60,5 mg nella compressa da 10 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

#### **TRIZADOL 5 mg compresse**

Le compresse da 5 mg sono di colore rosa pallido, a forma di capsula, con MSD inciso su un lato e 266 sull'altro.

#### **TRIZADOL 10 mg compresse**

Le compresse da 10 mg sono di colore rosa pallido, a forma di capsula, con inciso 267 su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

TRIZADOL non deve essere usato per la profilassi.

Le compresse orali devono essere ingerite intere con i liquidi.

*Effetto degli alimenti:* l'assorbimento di rizatriptan viene ritardato di circa 1 ora quando somministrato insieme ad alimenti. L'inizio dell'effetto può pertanto essere ritardato quando rizatriptan viene somministrato a stomaco pieno (vedere anche Proprietà farmacocinetiche, Assorbimento).

TRIZADOL è disponibile anche come formulazione in liofilizzati orali.

## Posologia

### Adulti dai 18 anni 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; nell'arco delle 24 ore non devono essere assunte più di 2 dosi.

- *In caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta una dose ulteriore. Osservare i limiti di dosaggio summenzionati.

- *In caso di mancato effetto:* negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale è inefficace. Quindi, 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 se un paziente non risponde al trattamento di un attacco, è ancora verosimile che risponda al trattamento per attacchi successivi.

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di TRIZADOL in particolare i gruppi seguenti 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 (età inferiore a 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di TRIZADOL in bambini e adolescenti di età inferiore a

18 anni non sono state ancora accertate.

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

### Popolazione anziana

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

## **4.3 Controindicazioni**

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

Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoamminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. (Vedere paragrafo 4.5.)

TRIZADOL è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale grave.

TRIZADOL è controindicato in pazienti con anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ACV) o attacco ischemico transitorio (TIA).

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

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

Malattia vascolare periferica.

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

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

Rizatriptan può essere associato a sintomi transitori che comprendono dolore ed oppressione toracica i quali possono essere intensi ed 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 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 è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio per cardiopatia coronarica (CAD) [ad es., pazienti con ipertensione, diabete mellito, 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 coloro con una importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati seri eventi cardiaci in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di agonisti 5-HT<sub>1</sub>. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con TRIZADOL (vedere paragrafo 4.3.)

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

Altri agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ad es., il sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con TRIZADOL (vedere paragrafo 4.5.)

E' opportuno attendere almeno 6 ore dall'uso di rizatriptan prima di somministrare farmaci ergotamino-simili (ad es., ergotamina, diidroergotamina o metisergide). Prima che sia somministrato il rizatriptan devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di una preparazione contenente ergotamina. Sebbene in uno studio di farmacologia clinica su 16 soggetti maschi sani trattati con rizatriptan per os e ergotamina per via parenterale non siano stati osservati effetti vasospastici addizionali, questi sono teoricamente possibili. (Vedere paragrafo 4.3.)

La sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con rizatriptan e un SSRI o un SNRI è giustificato dal punto di vista clinico, si consiglia di tenere il paziente sotto appropriata osservazione, in particolare durante la fase iniziale del trattamento, in caso di aumento del dosaggio, o nel caso in cui venga aggiunto alla terapia un altro medicinale serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con maggiore frequenza con l'uso concomitante di triptani (agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub>) e di preparazioni a base di erbe che contengono Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

In pazienti trattati con triptani, fra i quali rizatriptan, può verificarsi 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 a risoluzione dei sintomi. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto e sostituito con un

farmaco di classe diversa.

La quantità di lattosio monoidrato in ciascuna compressa è come segue: 30,25 mg nelle compresse da 5 mg e 60,50 mg nelle compresse da 10 mg. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Quando il rizatriptan è somministrato a pazienti in terapia con substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Cefalea da uso eccessivo di farmaci

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, parere consultare il medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci deve essere sospettata in pazienti con cefalee frequenti o giornaliere nonostante l'uso regolare di farmaci per la cefalea (o a causa di esso).

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

*Ergotamina, ergot derivati (inclusa la metisergide), altri agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub>*: a causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan e di ergotamina, di ergot derivati (inclusa la metisergide), o di altri agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub> (per es.: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata. (Vedere paragrafo 4.3.).

*Inibitori delle monoaminossidasi*: il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile venivano incrementate dalla somministrazione contemporanea di un inibitore della MAO-A selettivo e reversibile. Con inibitori delle MAO non selettivi, reversibili (per es.: linezolid) e irreversibili sono previsti effetti simili o maggiori. A causa del rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di episodi ipertensivi, la somministrazione di TRIZADOL a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata. (Vedere paragrafo 4.3.)

*Beta-bloccanti*: le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A ha un ruolo nel metabolismo sia del rizatriptan che del propranololo. Questa interazione porta ad un incremento medio dell'AUC e della C<sub>max</sub> del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di TRIZADOL (vedere paragrafo 4.2).

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

*Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/Inibitori della*

*ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e sindrome da serotonina*: vi sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) dopo l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che il rizatriptan *in vitro* inibisce il citocromo P450 2D6 (CYP 2D6) .

Non sono disponibili dati sull'interazione clinica. Quando il rizatriptan è somministrato a pazienti che assumono substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenziale interazione.

## **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 d'uso del rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici non indicano effetti dannosi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, né sul corso della gestazione, del parto e dello sviluppo postnatale.

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

### Allattamento

Studi nei ratti hanno indicato che si è verificato un passaggio molto elevato di rizatriptan nel latte. Riduzioni transitorie e molto scarse dei pesi corporei dei cuccioli prima dello svezzamento, sono state osservate solo quando l'esposizione sistemica materna eccedeva di molto ai livelli di esposizione massima per l'uomo. Non esistono dati nell'uomo.

Quindi, deve essere esercitata cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. 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**

In alcuni pazienti l'emicrania o il trattamento con TRIZADOL possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in terapia con TRIZADOL sono

stati anche riportati capogiri. I pazienti perciò devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di TRIZADOL.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

TRIZADOL (sia in compressa che in liofilizzato orale) è stato valutato in 8.630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]*

##### **Disturbi del sistema immunitario:**

Raro: reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

##### **Disturbi psichiatrici:**

Comune: insonnia.

Non comune: disorientamento, nervosismo.

##### **Patologie del sistema nervoso:**

Comune: capogiro, sonnolenza, parestesie, cefalea, ipoestesia, diminuzione dell'acutezza mentale.

Non comune: atassia, vertigini, disgeusia/alterazione del gusto, tremore, sincope.

Non nota: crisi convulsive, sindrome da serotonina.

##### **Patologie dell'occhio:**

Non comune: visione annebbiata.

##### **Patologie cardiache:**

Comune: palpitazioni.

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

Raro: accidente cerebrovascolare (la maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica), bradicardia.

Non nota: ischemia o infarto del miocardio (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 respiratorio.

**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 es. edema del volto, gonfiore della lingua, edema della faringe) (per l'angioedema, vedere anche paragrafo 4.4), eruzione cutanea, sudorazione.

*Non nota:* necrolisi epidermica tossica.

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

*Comune:* pesantezza locale, dolore cervicale, rigidità.

*Non comune:* irrigidimento locale, 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 o in compresse in singola dose o in due dosi con un intervallo di 2 ore) è stato generalmente ben tollerato in più di 300 pazienti adulti; capogiro e sonnolenza sono stati gli effetti indesiderati correlati al farmaco più comuni.

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 riportato sincope e/o bradicardia. Un soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiro 3 ore dopo aver ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 2 ore). Un blocco AV di terzo grado, responsivo alla atropina, è stato osservato un'ora dopo l'inizio degli altri sintomi. 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 venopuntura dolorosa. La venopuntura 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 del rizatriptan, dopo un sovradosaggio

potrebbero verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di TRIZADOL, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es., lavanda gastrica seguita da carbone attivo). 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Meccanismo d'azione: agonisti selettivi (5-HT<sub>1B/1D</sub>) della serotonina.

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> umani ed ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, a livello dei recettori  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - o  $\beta$ -adrenergici, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici, H<sub>1</sub> istaminici, muscarinici o a livello delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica del rizatriptan nel trattamento della cefalalgia 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 pensa 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 comporta una ridotta infiammazione dei tessuti sensitivi ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Adulti*

L'efficacia delle compresse di TRIZADOL nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in quattro studi multicentrici, controllati con placebo, che hanno incluso più di 2.000 pazienti che hanno ricevuto TRIZADOL a dosi di 5 o 10 mg fino ad un anno. Il sollievo dalla cefalea si verificava già 30 minuti dopo la dose e le percentuali di risposta (ad es., riduzione del dolore cefalgico da moderato o grave a lieve od assente) 2 ore dopo il trattamento erano 67-77% con le compresse da 10 mg, 60-63% con le compresse da 5 mg e 23-40% con placebo. Sebbene i pazienti che non hanno risposto al trattamento iniziale con TRIZADOL non abbiano ricevuto ulteriori dosi per lo stesso attacco, era ancora verosimile che rispondessero al trattamento per un attacco successivo. TRIZADOL ha ridotto disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia e la fonofobia associate con gli attacchi emicranici.

TRIZADOL conferma la sua efficacia nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania che si manifesta entro i tre giorni prima o dopo l'inizio del ciclo mestruale.

### Popolazione pediatrica

L' Agenzia europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TRIZADOL compresse in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emicrania. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

#### Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia di TRIZADOL liofilizzati orali in pazienti pediatrici (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  $\geq 40$  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 versus il 22% con placebo ( $p=0,025$ )). Non è stata rilevata 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 TRIZADOL liofilizzati orali è stata valutata anche in pazienti pediatrici 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 TRIZADOL liofilizzato orale da 5 e 10 mg, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (39,8% versus 30,4%,  $p=0,269$ ).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale media della compressa è

approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) vengono raggiunti in circa 1-1,5 ore ( $T_{max}$ ). La somministrazione orale di una compressa con una colazione ricca di grassi non ha avuto sul grado di assorbimento del rizatriptan, ma l'assorbimento è stato ritardato di circa 1 ora.

*Effetti degli alimenti:* gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan liofilizzato orale non sono stati studiati. Per il rizatriptan compresse, la  $T_{max}$  viene ritardata di circa 1 ora dalla somministrazione a stomaco pieno. Un ritardo ulteriore dell'assorbimento di rizatriptan può verificarsi quando il liofilizzato orale viene somministrato dopo i pasti. (Vedere paragrafo 4.2.)

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo del rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoaminossidasi-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<sub>1B/1D</sub>, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica del rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche del N-monodesmetil-rizatriptan sono approssimativamente il 14% di quelle del composto progenitore ed è eliminato in simile quantità. 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. Dopo somministrazione orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, rizatriptan è responsabile di circa il 17% della radioattività plasmatica circolante.

### Eliminazione

Dopo 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 del rizatriptan in uomini e donne è in media di 2-3 ore. La *clearance* plasmatica del rizatriptan è in media circa 1000-1500 ml/min negli uomini e di circa 900-1100 ml/min nelle donne; circa il 20-30% di questa è dato dalla *clearance* renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

In accordo con il suo metabolismo di primo passaggio, circa il 14% di una dose orale è escreto con le urine come rizatriptan immutato mentre il 51% è escreto come metabolita acido indolacetico. Non più dell'1% è escreto con le urine come il metabolita N-monodesmetilato attivo.

Se il rizatriptan è somministrato secondo il regime di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del farmaco giorno dopo giorno.

### Caratteristiche dei pazienti

*Pazienti con un attacco emicranico:* Un attacco emicranico non interferisce con la farmacocinetica del rizatriptan.

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

*Paopolazione anziana:* le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) sono risultate simili a quelle osservate in adulti giovani.

*Popolazione pediatrica:* uno studio di farmacocinetica del rizatriptan (formulazione in liofilizzati orali) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici di età compresa tra 6 e 17 anni. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti pediatrici di peso compreso tra i 20 e i 39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  kg sono state rispettivamente del 15% inferiori e del 17% superiori rispetto all'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 epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6):* dopo somministrazione orale in pazienti con danno epatico causato da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan sono risultate simili a quelle osservate in soggetti giovani di ambo i sessi. Un incremento significativo dell'AUC (50%) e della  $C_{max}$  (25%) è stato osservato in pazienti con danno epatico moderato (punteggio di Child-Pugh 7). La farmacocinetica non è stata studiata in pazienti con punteggio di Child-Pugh  $>7$  (danno epatico grave).

*Compromissione renale:* In pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 10-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), l'AUC del rizatriptan non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani. In pazienti in emodialisi (*clearance* della creatinina  $<10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) l'AUC del rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzione renale normale. La concentrazione plasmatica massima del rizatriptan in pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata simile a quella di soggetti sani.

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

I dati preclinici non rivelano rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, sicurezza farmacologica, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460a), amido pregelatinizzato, ossido di ferro rosso (E172), magnesio stearato (E572).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio, confezioni da 2, 3, 6, 12 o 18 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

ADDENDA PHARMA Srl  
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

*Concessionaria per la vendita:*  
BIOFUTURA PHARMA S.p.A.  
Via Pontina km 30,400 - 00040 Pomezia (Roma)

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

3 compresse 5 mg	n. 034131019
6 compresse 5 mg	n. 034131021

12 compresse 5 mg	n. 034131033
3 compresse 10 mg	n. 034131045
6 compresse 10 mg	n. 034131058
12 compresse 10 mg	n. 034131060

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999

Data del rinnovo più recente: Aprile 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIZADOL 5 mg liofilizzato orale  
TRIZADOL 10 mg liofilizzato orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **TRIZADOL 5 mg liofilizzato orale**

Ciascun liofilizzato orale contiene 7,265 mg di rizatriptan benzoato (corrispondente a 5 mg di rizatriptan).

Eccipienti con effetti noti: aspartame (E951) 1,88 mg nel liofilizzato orale da 5 mg.

#### **TRIZADOL 10 mg liofilizzato orale**

Ciascun liofilizzato orale contiene 14,53 mg di rizatriptan benzoato (corrispondente a 10 mg di rizatriptan).

Eccipienti con effetti noti: aspartame (E951) 3,75 mg nel liofilizzato orale da 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato orale

#### **TRIZADOL 5 mg liofilizzato orale**

I liofilizzati orali da 5 mg sono di colore bianco-biancastro, di forma rotonda, con un triangolo modificato su un lato, gusto menta piperita.

#### **TRIZADOL 10 mg liofilizzato orale**

I liofilizzati orali da 10 mg sono di colore bianco-biancastro, di forma rotonda, con un quadrato modificato su un lato, gusto menta piperita.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## Modo di somministrazione

TRIZADOL liofilizzati orali non deve essere usato per la profilassi.

TRIZADOL liofilizzati orali può essere assunto senza liquidi.

Il liofilizzato orale è confezionato in un blister contenuto all'interno di una bustina di alluminio. I pazienti devono essere istruiti a non rimuovere il blister dalla bustina esterna fino al momento immediatamente precedente l'assunzione della dose. La confezione blister deve essere aperta con mani asciutte e il liofilizzato orale deve essere posto sulla lingua, dove si dissolverà e verrà ingerito con la saliva.

TRIZADOL è disponibile anche come formulazione in compresse.

Il liofilizzato orale può essere usato nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi, o per evitare la nausea ed il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse con i liquidi.

## Posologia

### Adulti dai 18 anni 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; nell'arco delle 24 ore non devono essere assunte più di 2 dosi.

- *In caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta una ulteriore dose. Osservare i limiti di dosaggio summenzionati.

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

Gli studi clinici hanno mostrato che se un paziente non risponde al trattamento di un attacco, è ancora verosimile che risponda al trattamento per attacchi successivi.

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di TRIZADOL liofilizzati orali, in particolare i gruppi seguenti 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 (età inferiore a 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di TRIZADOL in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita. I dati disponibili al momento sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Popolazione anziana

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO. (vedere paragrafo 4.5).

TRIZADOL liofilizzati orali è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale di grado grave.

TRIZADOL liofilizzati orali è controindicato in pazienti con anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ACV) o attacco ischemico transitorio (TIA).

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

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

#### Malattia vascolare periferica.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

TRIZADOL liofilizzati orali deve essere somministrato solo a pazienti nei quali sia stata fatta una chiara diagnosi di emicrania. TRIZADOL liofilizzati orali non deve essere somministrato a pazienti con emicrania emiplegica o basilare.

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

Rizatriptan può essere associato a sintomi transitori che comprendono dolore ed oppressione toracica i quali possono essere intensi ed 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 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 è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio di cardiopatia coronarica (CAD) [ad es., pazienti con ipertensione, diabete mellito, 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 coloro con una importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati seri eventi cardiaci in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di agonisti 5-HT<sub>1</sub>. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con TRIZADOL liofilizzato orale. (vedere paragrafo 4.3.).

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

Altri agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ad es., il sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con TRIZADOL liofilizzato orale (vedere anche paragrafo 4.5).

E' opportuno attendere almeno 6 ore dall'uso di rizatriptan prima di somministrare farmaci ergotamino-simili (ad es., ergotamina, diidroergotamina o metisergide). Prima che sia somministrato il rizatriptan devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di una preparazione contenente ergotamina. Sebbene in uno studio di farmacologia clinica su 16 soggetti maschi sani trattati con rizatriptan per os e ergotamina per via parenterale non siano stati osservati effetti vasospastici addizionali, questi sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3).

La sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con rizatriptan e un SSRI o un SNRI è giustificato dal punto di vista clinico, si consiglia di tenere il paziente sotto appropriata osservazione, in particolare durante la fase iniziale del trattamento, in caso di aumento del dosaggio, o nel caso venga aggiunto alla terapia un altro medicinale serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con maggiore frequenza con l'uso

concomitante di triptani (5-HT<sub>1B/1D</sub> -agonisti) e di preparazioni a base di erbe che contengono Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

In pazienti trattati con triptani, fra i quali rizatriptan, può verificarsi 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 a risoluzione dei sintomi. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto e sostituito con un farmaco di classe diversa.

*Fenilchetonurici*: pazienti con fenilchetonuria devono essere informati che la fenilalanina può essere dannosa. Il liofilizzato orale di TRIZADOL contiene aspartame (che contiene fenilalanina). Ciascun liofilizzato orale da 5 mg contiene 1,88 mg di aspartame e ciascun liofilizzato orale da 10 mg contiene 3,75 mg di aspartame.

Quando il rizatriptan viene somministrato a pazienti in terapia con substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Cefalea da uso eccessivo di farmaci

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, consultare il medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci deve essere sospettata in pazienti con cefalee frequenti o giornaliere nonostante l'uso regolare di farmaci per la cefalea (o a causa di esso).

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

*Ergotamina, ergot derivati (inclusa la metisergide), altri agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub>*: a causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan e di ergotamina, di ergot derivati (inclusa la metisergide), o di altri agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub> (per es.: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata. (Vedere paragrafo 4.3.)

*Inibitori delle monoaminoossidasi*: il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminoossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile venivano incrementate dalla somministrazione contemporanea di un inibitore della MAO-A selettivo e reversibile. Con inibitori delle MAO non selettivi, reversibili (per es.: linezolid) e irreversibili sono previsti effetti simili o maggiori. A causa del rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di episodi ipertensivi, la somministrazione di TRIZADOL liofilizzato orale a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Beta-bloccanti*: le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A ha un ruolo nel metabolismo sia

del rizatriptan che del propranololo. Questa interazione porta ad un incremento medio dell'AUC e della  $C_{max}$  del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di TRIZADOL liofilizzato orale. (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-noradrenalina (SNRI) e sindrome della serotonina:* vi sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) dopo l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

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

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

##### Fertilità

Gli effetti sulla fertilità umana non sono stati studiati. 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 dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici non indicano effetti dannosi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, né sul corso della gestazione, del parto e dello sviluppo postnatale.

Poiché gli studi di riproduzione e sviluppo sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, TRIZADOL liofilizzati orali deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

##### Allattamento

Studi nei ratti hanno indicato che si è verificato un passaggio molto elevato di rizatriptan nel latte. Riduzioni transitorie e molto scarse dei pesi corporei dei cuccioli prima dello svezzamento, sono state osservate solo quando l'esposizione sistemica materna eccedeva molto rispetto ai livelli di esposizione massima per l'uomo. Non esistono dati nell'uomo.

Quindi, deve essere esercitata cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. 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

In alcuni pazienti l'emicrania o il trattamento con TRIZADOL liofilizzato orale possono causare sonnolenza. In alcuni pazienti in terapia con TRIZADOL liofilizzato orale sono stati anche riportati capogiri. Pertanto i pazienti devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di TRIZADOL liofilizzato orale.

## 4.8 Effetti indesiderati

TRIZADOL (sia in compressa che in liofilizzato orale) è stato valutato in 8.630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]*

### **Disturbi del sistema immunitario:**

*Raro:* reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

### **Disturbi psichiatrici:**

*Comune:* insonnia.

*Non comune:* disorientamento, nervosismo.

### **Patologie del sistema nervoso:**

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

*Non comune:* atassia, vertigini, disgeusia/alterazione del gusto, tremore, sincope.

*Non nota:* crisi convulsive, sindrome da serotonina.

### **Patologie dell'occhio:**

*Non comune:* visione annebbiata.

### **Patologie cardiache:**

*Comune:* palpitazioni.

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

*Raro:* accidente cerebrovascolare (la maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica), bradicardia.

*Non nota:* ischemia o infarto del miocardio (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 respiratorio.

**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 es. edema del volto, gonfiore della lingua, edema della faringe) (per l'angioedema, vedere anche paragrafo 4.4), eruzione cutanea, sudorazione.

*Non nota:* necrolisi epidermica tossica.

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

*Comune:* pesantezza locale, dolore cervicale, rigidità

*Non comune:* irrigidimento locale, 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 o in compresse in singola dose o in due dosi con un intervallo di 2 ore) è stato generalmente ben tollerato in più di 300 pazienti adulti; capogiro e sonnolenza sono stati gli effetti indesiderati correlati al farmaco più comuni.

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 riportato sincope e/o bradicardia. Un soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiro 3 ore dopo aver ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 2 ore). Un blocco AV di terzo grado, responsivo alla atropina, è stato osservato un'ora dopo l'inizio degli altri sintomi. 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

venopuntura dolorosa. La venopuntura 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 del rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione od altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di TRIZADOL liofilizzati orali, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es., lavanda gastrica seguita da carbone attivo). 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Meccanismo d'azione: agonisti selettivi (5HT<sub>1B/1D</sub>) della serotonina

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> umani ed ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, a livello dei recettori α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>- o β-adrenergici, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici, H<sub>1</sub> istaminici, muscarinici o a livello delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica del rizatriptan nel trattamento della cefalalgia 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 pensa 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 comporta una ridotta infiammazione dei tessuti sensitivi ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

### Effetti farmacodinamici

#### *Adulti*

L'efficacia di TRIZADOL liofilizzati orali nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, che avevano un disegno simile agli studi su TRIZADOL compresse. In uno studio (n=311), a 2ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi in pazienti trattati con TRIZADOL liofilizzato orale sono state approssimativamente del 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg, rispetto al 47% del placebo. In uno studio più ampio (n=547), a 2 ore dalla somministrazione,

le percentuali di sollievo dai sintomi sono state del 59% nei pazienti trattati con TRIZADOL liofilizzato orale da 5 mg e del 74% con la dose di 10 mg, rispetto al 28% del gruppo placebo TRIZADOL liofilizzato orale ha anche attenuato la disabilità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che accompagnano gli episodi emicranici. In uno dei due studi clinici effettuati per la dose da 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo dal dolore già 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base di studi effettuati per la formulazione in compresse orali, rizatriptan conferma la sua efficacia nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania che si manifesta entro i tre giorni prima o dopo l'inizio del ciclo mestruale.

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

L'efficacia di TRIZADOL liofilizzati orali in pazienti pediatrici (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 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  $\geq 40$  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 versus il 22% con placebo ( $p=0,025$ )). Non è stata rilevata 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 TRIZADOL liofilizzato orale è stata valutata anche in pazienti pediatrici 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 TRIZADOL liofilizzato orale da 5 e 10 mg, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (39,8% versus 30,4%  $p=0,269$ ).

TRIZADOL liofilizzato orale permette ai pazienti con emicrania di trattare i loro attacchi emicranici senza bisogno di ingerire liquidi. Questo può permettere ai pazienti di assumere prima il loro farmaco, per esempio, quando i liquidi non sono disponibili e di evitare il possibile peggioramento dei sintomi gastrointestinali dovuti alla ingestione di liquidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale media del liofilizzato orale è approssimativamente del 40-45%, e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) vengono raggiunti in circa 1,58 ore ( $T_{max}$ ). Il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan come liofilizzati orali è ritardata di 30-60 minuti rispetto alla compressa.

*Effetti degli alimenti:* gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan liofilizzato orale non sono stati studiati. Per il rizatriptan compresse, la  $T_{max}$  viene ritardata di circa 1 ora dalla somministrazione a stomaco pieno. Un ritardo ulteriore dell'assorbimento di rizatriptan può verificarsi quando il liofilizzato orale viene somministrato dopo i pasti.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo del rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoaminossidasi-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<sub>1B/1D</sub>, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica del rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche del N-monodesmetil-rizatriptan sono approssimativamente il 14% di quelle del composto progenitore ed è eliminato in simile quantità. 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. Dopo somministrazione orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, rizatriptan è responsabile di circa il 17% della radioattività plasmatica circolante.

### Eliminazione

Dopo 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 del rizatriptan in uomini e donne è in media di 2-3 ore. La *clearance* plasmatica del 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 dato dalla *clearance* renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

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

Se il rizatriptan è somministrato secondo il regime di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del farmaco giorno dopo giorno.

### Caratteristiche dei pazienti

I dati seguenti sono basati su studi con la formulazione di compresse orali.

*Pazienti con un attacco emicranico:* Un attacco emicranico non interferisce con la farmacocinetica del rizatriptan.

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

*Popolazione anziana:* Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) dopo la somministrazione di compresse sono risultate simili a quelle osservate in adulti giovani.

*Popolazione pediatrica:* Uno studio di farmacocinetica del rizatriptan (formulazione in liofilizzati orali) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici di età compresa tra 6 e 17 anni. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso compreso tra i 20 e i 39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  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 liofilizzato orale a pazienti adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

*Compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6):* dopo somministrazione orale di compresse in pazienti con danno epatico causato da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan sono risultate simili a quelle osservate in soggetti giovani di ambo i sessi. Un incremento significativo dell'AUC (50%) e della  $C_{max}$  (25%) è stato osservato in pazienti con danno epatico moderato (punteggio di Child-Pugh 7). La farmacocinetica non è stata studiata in pazienti con punteggio di Child-Pugh  $>7$  (danno epatico grave).

*Compromissione renale:* in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 10-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), l'AUC del rizatriptan dopo la somministrazione di compresse non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani. In pazienti in emodialisi (*clearance* della creatinina  $<10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) l'AUC del rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzione renale normale. La concentrazione plasmatica massima del rizatriptan in pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata

simile a quella di soggetti sani.

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

I dati preclinici non rivelano rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità potenziale, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo, sicurezza farmacologica, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gelatina, mannitolo (E421), glicina, aspartame (E951), aroma di menta piperita (composto di olio di menta piperita, maltodestrina e destrina).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/PVC/PVDC con 1 liofilizzato orale contenuto in una bustina di alluminio. Confezioni da 2, 3, 6, 12 o 18 liofilizzati orali.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

ADDENDA PHARMA Srl  
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

*Concessionaria per la vendita:*

BIOFUTURA PHARMA S.p.A.  
Via Pontina km 30,400 - 00040 Pomezia (Roma)

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

3 liofilizzati orali 5 mg	n. 034131072
6 liofilizzati orali 5 mg	n. 034131084
12 liofilizzati orali 5 mg	n. 034131096
3 liofilizzati orali 10 mg	n. 034131108
6 liofilizzati orali 10 mg	n. 034131110
12 liofilizzati orali 10 mg	n. 034131122

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999

Data del rinnovo più recente: Aprile 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco