

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Mylan Generics 5 mg compresse orodispersibili.

Rizatriptan Mylan Generics 10 mg compresse orodispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: ogni compressa contiene 5 mg di rizatriptan come rizatriptan benzoato.

10 mg: ogni compressa contiene 10 mg di rizatriptan come rizatriptan benzoato.

Eccipienti con effetti noti:

Rizatriptan Mylan Generics 5 mg compresse orodispersibili: ogni compressa contiene 5 mg di aspartame (E951).

Rizatriptan Mylan Generics 10 mg compresse orodispersibili: ogni compressa contiene 10 mg di aspartame (E951).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Rizatriptan Mylan Generics 5 mg compresse orodispersibili: compresse di colore bianco-biancastro, 6,5 mm rotonde, piatte con bordo smussato, con inciso "M" su di un lato e "RN1" sull'altro.

Rizatriptan Mylan Generics 10 mg compresse orodispersibili: compresse di colore bianco-biancastro, 8,2 mm, rotonde, piatte con bordo smussato, con inciso "M" su di un lato e "RN2" sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili non deve essere usato per la profilassi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di età maggiore di 18 anni

La dose raccomandata è di 10 mg al giorno.

Rizatriptan Mylan Generics 10 mg compresse orodispersibili: E' disponibile un dosaggio più basso (5 mg) e deve essere usato nei pazienti che richiedono una dose più bassa.

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 24 ore: se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta una ulteriore dose. Devono essere osservati i limiti di dosaggio di cui sopra.
- 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 possibile che risponda al trattamento per attacchi successivi.

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

- pazienti in trattamento con propranololo. Rizatriptan Mylan Generics 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 lieve o moderata.

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

Pazienti di età maggiore di 65 anni.

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del rizatriptan in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere effettuata una raccomandazione in merito alla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Effetto del cibo: l'insorgenza dell'effetto può risultare ritardata quando il rizatriptan viene somministrato a stomaco pieno (vedere anche paragrafo 5.2).

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili non necessita di essere assunto con liquidi.

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili sono confezionate in blister perforati monodose. I pazienti devono essere istruiti ad aprire il blister con le mani asciutte e porre la compressa orodispersibile sulla lingua, dove si scioglierà e sarà deglutita con la saliva.

Le compresse orodispersibili possono essere usate in situazioni in cui i liquidi non sono disponibili o per evitare la nausea ed il vomito che possono accompagnare l'ingestione di compresse con liquidi.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo 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).

Pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo.

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

Iperensione moderatamente severa o severa, 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.

Vasculopatia periferica.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Rizatriptan Mylan Generics non deve essere usato per trattare cefalee "atipiche", per esempio quelle che possono essere associate a condizioni mediche potenzialmente serie (come AVC, 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_{1B/1D}, 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 5-HT₁ agonisti. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con rizatriptan (vedere paragrafo 4.3).

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

Altri agonisti 5-HT_{1B/1D} (ad es., il sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con rizatriptan (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 serotoninergica (comprendente uno stato mentale alterato, instabilità del sistema autonomo ed anomalie neuromuscolari) è stata riportata dopo trattamento concomitante con triptani ed inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e adrenalina

(SNRI). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con rizatriptan ed in SSRI o SNRI è clinicamente giustificato, si consiglia un appropriato monitoraggio del paziente, particolarmente all'inizio del trattamento, con aumenti di dosi o con l'aggiunta di un altro medicinale serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con maggiore frequenza con l'uso concomitante di triptani (5-HT_{1B/1D} –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 del 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.

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).

Abuso di medicinali per la cefalea

L'uso prolungato di qualsiasi analgesico per la cefalea può peggiorarla. Se si verifica o si sospetta questa situazione, si deve ottenere consiglio medico ed il trattamento deve essere interrotto. La diagnosi di abuso deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalee frequenti o giornaliere nonostante (o a causa) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

Rizatriptan Mylan Generics 5 mg compresse orodispersibili

Fenilchetonurici: i pazienti con fenilchetonuria devono essere informati che la fenilalanina può essere pericolosa.

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili contiene aspartame (che contiene fenilalanina). Ogni compressa orodispersibile da 5 mg di Rizatriptan Mylan Generics contiene 5 mg di aspartame.

Rizatriptan Mylan Generics 10 mg compresse orodispersibili

Fenilchetonurici: pazienti con fenilchetonuria devono essere informati che la fenilalanina può essere pericolosa.

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili contiene aspartame (che contiene fenilalanina). Ogni compressa orodispersibile da 10 mg di Rizatriptan Mylan Generics contiene 10 mg di aspartame.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ergotamina e suoi derivati (inclusa la metisergide), altri antagonisti del recettore 5-HT_{1B/1D}: a causa dell'effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan e di ergotamina, dei suoi derivati (inclusa la metisergide) e di altri antagonisti 5-HT_{1B/1D} (ad 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 (ad es. linezolid) e irreversibili sono previsti effetti simili o maggiori. A causa del rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi, la somministrazione di rizatriptan 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 gioca un ruolo nel metabolismo sia del rizatriptan che

del propranololo. Questa interazione porta ad un incremento medio dell'AUC e della Cmax del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili (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 e noradrenalina (SNRI) e sindrome serotoninergica: vi sono stati rapporti che hanno descritto pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (comprendente uno stato mentale alterato, instabilità del sistema autonomo ed anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o Inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che il rizatriptan 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 ed allattamento

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 studi di riproduzione e sviluppo nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

Allattamento

Studi nei ratti hanno indicato che si verifica 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, si deve prestare cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento per le 24 ore successive al trattamento.

Fertilità

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

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

L'emicrania o il trattamento con Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in terapia con rizatriptan 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 Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Rizatriptan è stato valutato in oltre 8630 pazienti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più frequenti valutati negli studi clinici sono stati capogiri, sonnolenza e astenia/faticabilità. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati in studi clinici e/o riportati durante l'esperienza successiva alla commercializzazione:

Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$, a $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$, a $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$, a $< 1/1000$), Molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemico-organica	Frequenza	Effetto indesiderato
Disturbi del sistema immunitario	Rara	Reazione da ipersensibilità anafilassi/reazione anafilattoide
	Comune Non comune	Insonnia Disorientamento, , nervosismo
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, sonnolenza, parestesia, cefalea, ipoestesia, diminuzione dell'acutezza mentale, tremore
	Non comune	Atassia, vertigini, disgeusia/cattivo sapore, tremore, sincope
	Non nota	Convulsioni, sindrome serotoninergica.
	Non comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni,
	Non Comune	Aritmia, Anomalie nell'ECG, tachicardia
	Rara	Accidente cerebrovascolare (la maggior parte di questi eventi indesiderati è stata riportata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia delle coronarie), bradicardia
	Non nota	Ischemia del miocardio o infarto (la maggior parte di questi eventi indesiderati è stata riportata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia delle coronarie),
Patologie vascolari	Non comune	Ipertensione, Vampate di calore
	Non nota	Ischemia vascolare periferica
Patologie respiratorie, toraciche e del mediastino	Comune Non comune	Dolore alla faringe , dispnea
	Rara	Sibili respiratori
	Comune	Nausea, secchezza delle fauci, vomito, diarrea, dispepsia
Patologie gastrointestinali	Non comune	Sete
	Non nota	Colite ischemica
	Comune	Vampate
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito, orticaria, angioedema (cioè edema facciale, gonfiore della lingua, edema faringeo) (per l'angioedema vedere anche paragrafo 4.4), rash, sudorazione
	Non nota	necrolisi tossica epidermica
	Comune	Pesantezza locale, dolore al collo, rigidità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Senso di costrizione locale, debolezza muscolare, dolore facciale, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia/stanchezza, 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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <http://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; capogiri e sonnolenza sono stati gli effetti indesiderati correlati al farmaco più comuni.

In uno studio di farmacologia clinica, dove 12 soggetti 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, unadonna 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 transitori capogiri, 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 Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili, 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, preparati antiemicrania, agonisti selettivi della serotonina (5HT-1).

Codice ATC: N02CC04.

Meccanismo d'azione: agonisti selettivi della serotonina (5HT_{1B/1D}).

Il rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} umani ed ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, adrenergici alfa₁, alfa₂ o beta, D₁, D₂, dopaminergici, H₁ istaminici, muscarinici o 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_{1B} e 5-HT_{1D} 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_{1B} e 5-HT_{1D} 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Adulti

Compresse

L'efficacia del rizatriptan compresse nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in quattro studi multicentrici, controllati con placebo, che hanno incluso più di 2000 pazienti che hanno ricevuto rizatriptan 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 severo 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 il rizatriptan compresse non abbiano ricevuto ulteriori dosi per lo stesso attacco, era ancora verosimile che rispondessero al trattamento per un attacco successivo. Il rizatriptan ha ridotto disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia, la fonofobia associate con gli attacchi emicranici.

Il 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.

Compresse orodispersibili

L'efficacia del rizatriptan compresse orodispersibili nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata stabilita in due studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati vs. placebo, che nel disegno erano simili agli studi con rizatriptan compresse. In uno studio (n = 311) il sollievo, due ore dopo la somministrazione nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili, è stato di circa il 66% con rizatriptan 5 mg e 10 mg rispetto al 47% nel gruppo trattato con placebo. In uno studio più ampio (n = 547) il sollievo due ore dopo la somministrazione nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili, è stato del 59% con rizatriptan 5 mg e del 74% con 10 mg rispetto al 28% nel gruppo trattato con placebo. Il rizatriptan compresse orodispersibili ha dato sollievo anche a disabilità, nausea, fotofobia e fonofobia che accompagnavano gli episodi di emicrania. Un effetto significativo sul sollievo del dolore è stato osservato precocemente 30 minuti dopo la somministrazione in uno dei due studi clinici per la dose di 10 mg (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base degli studi con compresse orali, il 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.

Popolazione pediatrica

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia del rizatriptan in pazienti pediatrici (da 12 a 17 anni di età) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (n = 570). La popolazione dei pazienti è stata richiesta di essere storicamente non rispondente alla terapia con FANS e paracetamolo. Ai pazienti con mal di testa qualificato come emicrania inizialmente è stato somministrato placebo o rizatriptan entro 30 minuti dall'inizio dell'attacco. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo sono stati quindi trattati con placebo o rizatriptan per un singolo attacco di emicrania. Utilizzando una strategia di dosaggio basata sul peso, i pazienti da 20 kg a <40 kg hanno ricevuto 5 mg di rizatriptan ed i pazienti di ≥ 40 kg hanno ricevuto 10 mg di rizatriptan.

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

Bambini (6-11 anni di età)

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

Il rizatriptan compresse orodispersibili permette ai pazienti con emicrania di trattare i loro attacchi di emicrania senza dover ingerire dei liquidi. Questo può permettere ai pazienti di usare precocemente il medicinale, per esempio quando non sono disponibili liquidi e per evitare un possibile peggioramento dei sintomi gastrointestinali derivanti dall'ingestione di liquidi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale.

Compresse: la biodisponibilità orale media della compressa è approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono raggiunti in circa 1-1,5 ore (T_{max}). La somministrazione orale di una compressa con una colazione ricca di grassi non ha effetto sul grado di assorbimento del rizatriptan, ma l'assorbimento risulta ritardato di circa 1 ora.

Compresse orodispersibili: la biodisponibilità orale media della compressa orodispersibile è approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono raggiunti in circa 1,58 ore (T_{max}).

Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan nella formulazione in compresse orodispersibili è ritardato di 30-60 minuti rispetto alle compresse.

Effetto del cibo: l'effetto del cibo sull'assorbimento del rizatriptan compresse orodispersibili non è stato studiato. Per il rizatriptan compresse il T_{max} è ritardato di circa 1 ora quando le compresse vengono somministrate a stomaco pieno. Un ulteriore ritardo dell'assorbimento del rizatriptan può avvenire quando la compressa orodispersibile viene somministrata dopo i pasti (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il 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 monoamminossidasi-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 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 C¹⁴, rizatriptan rappresenta 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 mcg/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 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 C¹⁴, circa l'80% della radioattività è eliminata con le urine e circa il 10% della dose è eliminata con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono eliminati principalmente per via renale.

In accordo con il suo metabolismo di primo passaggio, approssimativamente il 14% di una dose orale è eliminata con le urine come rizatriptan immodificato mentre il 51% è eliminata come metabolita acido indolacetico. Non più dell'1% è eliminato 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 in compresse orali.

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

Sesso: negli uomini rispetto alle donne, l'AUC del rizatriptan (10 mg somministrati per os) è 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.

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

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

Compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6): dopo somministrazione orale in pazienti con 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 severo).

Compromissione renale: in pazienti con compromissione della funzione renale (clearance della creatinina 10-60 ml/min/1,73m²), 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/1,73m²) 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 indicano l'assenza di rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per 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

Silice colloidale anidra
Crospovidone (Tipo B)
Crospovidone (Tipo A)
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Guar Galattomannano
Magnesio stearato
Aspartame (E951).

Aroma di menta (contiene aroma naturale, maltodestrina di mais, amido di grano modificato).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale, per proteggere dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Rizatriptan Mylan Generics compresse orodispersibili è confezionato in blister perforati monodose in OPA/Al/PVC da 2x1, 3 x1, 6 x1, 12 x1 o 18 x1 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

11

040776015 “5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI ” 2 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776027/M “5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI I” 3 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776039 “5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 6 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776041 “5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 12 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776054 “5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 18 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776066 “10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI 2 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776078 “10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 3 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776080 “10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 6 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776092 “10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 12 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC
040776104 “10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 18 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO