

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIZATRIPTAN ACTAVIS 5 mg compresse orodispersibili

RIZATRIPTAN ACTAVIS 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile RIZATRIPTAN ACTAVIS da 5 mg contiene 5 mg di rizatriptan come 7,265 mg di rizatriptan benzoato.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 4,4 mg di aspartame.

Ogni compressa orodispersibile RIZATRIPTAN ACTAVIS da 10 mg contiene 10 mg di rizatriptan come 14,53 mg di rizatriptan benzoato.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 8,8 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

RIZATRIPTAN ACTAVIS 5 mg compresse orodispersibili sono bianche, rotonde, con un diametro di 7 mm, piatte, con i bordi smussati, e con la dicitura "IZ 5" impressa su un lato.

RIZATRIPTAN ACTAVIS 10 mg compresse orodispersibili sono bianche, rotonde, con un diametro di 9 mm, piatte, con i bordi smussati, e con la dicitura "IZ 10" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

RIZATRIPTAN ACTAVIS non deve essere usato per la profilassi.

Adulti dai 18 anni in su

La dose raccomandata è 10 mg.

Dosi ulteriori: le dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 2 ore l'una dall'altra; nell'arco di 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 un'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. Pertanto, 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 possibile che risponda al trattamento per attacchi successivi.

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di RIZATRIPTAN ACTAVIS compresse orodispersibili 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 da lieve a 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 possono essere assunte più di 2 dosi.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

La sicurezza e l'efficacia di RIZATRIPTAN ACTAVIS nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono ancora state stabilite.

Pazienti oltre i 65 anni d'età

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

RIZATRIPTAN ACTAVIS compresse orodispersibili non devono essere assunte con liquidi.

Modo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti a non rimuovere la compressa orodispersibile dal blister in alluminio fino al momento immediatamente precedente l'assunzione della dose. La confezione blister deve essere aperta con mani asciutte e la compressa orodispersibile deve essere posta sulla lingua, dove si dissolverà e verrà ingerita con la saliva. La compressa orodispersibile può essere usata 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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).
- Grave insufficienza epatica o renale.
- anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ACV) o attacco ischemico transitorio (TIA).
- Ipertensione moderatamente grave a grave o lieve ipertensione 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 concomitante 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 ACTAVIS deve essere somministrato soltanto a persone a cui è stata formulata una chiara diagnosi di emicrania. RIZATRIPTAN ACTAVIS non deve essere somministrato a pazienti con emicrania emiplegica o basilare.

RIZATRIPTAN ACTAVIS non deve essere usato per trattare cefalee "atipiche", ovvero 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_{1B/1D} il rizatriptan non deve essere somministrato, senza una precedente valutazione, a pazienti potenzialmente affetti da cardiopatia non diagnosticata o a pazienti a rischio per cardiopatia coronarica (CAD) (ad es., pazienti con ipertensione, diabete, 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, tuttavia, non sempre consentono di identificare tutti i pazienti con patologie cardiache e, in casi molto rari, pazienti senza alcuna patologia cardiovascolare di fondo hanno sviluppato eventi cardiaci seri a seguito della somministrazione di antagonisti 5-HT₁ RIZATRIPTAN ACTAVIS non deve essere somministrato ai pazienti con CAD accertata (vedere paragrafo 4.3).

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

Altri agonisti 5-HT_{1B/1D} (ad es. sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con RIZATRIPTAN ACTAVIS (vedere paragrafo 4.5)

Si consiglia di attendere almeno 6 ore dall'uso di rizatriptan prima di somministrare derivati ergotaminici (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 via orale e ergotamina per via parenterale non siano stati osservati effetti vasospastici addizionali, questi sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3).

In seguito a trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), è stata riportata sindrome serotoninergica (che include stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari). Queste reazioni possono essere gravi. Qualora il trattamento concomitante con rizatriptan e un SSRI o un SNRI fosse clinicamente necessario, si raccomanda un'adeguata osservazione, in particolare all'avvio del trattamento, in caso di aumenti del dosaggio o di aggiunta di altri farmaci serotoninergici (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani (5HT_{1B/1D} – agonisti) e preparati a base di erbe contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

In pazienti trattati con triptani, compreso 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: RIZATRIPTAN ACTAVIS compresse orodispersibili contengono aspartame, una fonte di fenilalanina. Pazienti con fenilchetonuria devono essere informati che la fenilalanina può essere dannosa. Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 4,4 mg di aspartame. Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 8,8 mg di aspartame.

Quando 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 abuso di medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può peggiorare la situazione. Se questa situazione si verifica o si sospetta, è necessario consultare il medico e interrompere il trattamento. Nei pazienti che lamentano cefalea frequente o quotidiana malgrado (o a causa di) uso regolare di farmaci per il trattamento della cefalea si deve sospettare una diagnosi di abuso di medicinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ergotamina, ergot derivati (inclusa la metisergide), altri agonisti del recettore 5HT_{1B/1D} A causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan, ergotamina, e di ergot derivati (inclusa la metisergide), o di altri agonisti del recettore 5 HT_{1B/1D} (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: Rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi sottotipo 'A '(MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche di 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 RIZATRIPTAN ACTAVIS a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Beta-bloccanti: Le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan possono essere aumentate dalla concomitante 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 di rizatriptan che di 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 RIZATRIPTAN ACTAVIS (vedere paragrafo 4.2).

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

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e sindrome serotoninergica. Sono stati segnalati casi isolati di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina e triptani (vedere paragrafo 4.4)

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di rizatriptan in gravidanza non è stata determinata nella specie umana. 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 nella specie umana, RIZATRIPTAN ACTAVIS 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 materno. 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 la specie umana. Non esistono dati nell'uomo.

Occorre dunque cautela nel somministrare lo rizatriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando di allattare al seno per 24 ore dopo il trattamento.

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

Rizatriptan (come compressa e in forma di liofilizzato orale) è stato valutato in più di 3.600 pazienti per un periodo fino a un anno in studi clinici controllati. L'emicrania o il trattamento con RIZATRIPTAN ACTAVIS possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. Alcuni pazienti in terapia con RIZATRIPTAN

ACTAVIS hanno riferito anche capogiri. I pazienti perciò devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di RIZATRIPTAN ACTAVIS

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiri, sonnolenza e astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli studi clinici e nella farmacovigilanza:

Molto comuni [$\geq 1/10$]; *Comuni* [$\geq 1/100, <1/10$]; *Non comuni*: [$\geq 1/1.000, <1/100$]; *Rari* [$\geq 1/10.000 <1/1.000$]; *Molto rari* [$\leq 1/10.000$], *non noti* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: disorientamento, insonnia, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Non comuni: atassia, vertigini.

Rari: sincope, disgeusia/alterazione del gusto, sindrome serotoninergica.

Non nota: convulsioni.

Patologie dell'occhio:

Non comuni: visione offuscata.

Patologie cardiache:

Comuni: palpitazioni, tachicardia.

Rari: ischemia o infarto del miocardio, accidente cerebrovascolare. La maggior parte di queste reazioni avverse sono state segnalate in pazienti con fattori di rischio predittivi di coronaropatia.

Non nota: aritmia, bradicardia

Patologie vascolari:

Comuni: vampate di calore

Non comuni: ipertensione.

Non nota: ischemia vascolare periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comuni: disturbi faringei, dispnea

Rari: respiro ansimante

Patologie gastrointestinali:

Comuni: nausea, bocca secca, vomito, diarrea.

Non comuni: sete, dispepsia.

Non nota: colite ischemica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: arrossamento, sudorazione.

Non comuni: prurito, orticaria.

Rari: angioedema (per es.: edema del volto, gonfiore della lingua, edema faringeo), rash, necrolisi epidermica tossica (per l'angioedema, vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: pesantezza locale.

Non comuni: dolore al collo, irrigidimento locale, rigidità, debolezza muscolare.

Rari: dolore al viso.

Non nota: mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

Esami diagnostici

Non nota: alterazioni dell'ECG

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 all'indirizzo <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; capogiro e sonnolenza sono stati gli effetti avversi 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, 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 all'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 rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione od altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di Rizatriptan Actavis, 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.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti selettivi (5HT₁) della serotonina, Codice ATC: N02C C04

Meccanismo di azione

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} umani ed ha effetto scarso o nullo o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, a livello dei recettori α ₁, α ₂- o β -adrenergici, D₁, D₂, dopaminergici, H₁ istaminici, muscarinici o delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica di rizatriptan nel trattamento della cefalea 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.

Effetti farmacodinamici

L'efficacia delle compresse di rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo e con disegno simile agli studi effettuati per le normali compresse di rizatriptan. In uno studio (n=311), a due ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi in pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili sono state approssimativamente del 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg, rispetto al 47% del gruppo placebo. In uno

studio più ampio (n=547), a due ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi sono state del 59% nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili da 5 mg e del 74% con il 10 mg, rispetto al 28% del gruppo placebo. Le compresse orodispersibili di rizatriptan hanno ridotto la disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia, la fonofobia associate con gli attacchi di emicrania. In uno dei due studi clinici effettuati per la dose di 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.

Rizatriptan in forma di compresse orodispersibili permette ai pazienti con emicrania di trattare il loro attacco emicranico 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 all'ingestione di liquidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale rizatriptan è rapidamente e completamente assorbito.

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 1,6-2,5 ore (T_{max}). Il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan con formulazione di compressa orodispersibile è ritardata di 30-60 minuti rispetto alla formulazione in compressa.

Effetti degli alimenti: gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan compressa orodispersibile 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 la compressa orodispersibile viene somministrato dopo i pasti.

Distribuzione

Rizatriptan si lega in minima parte (14%) alle proteine del plasma. 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 di 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 di 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 ¹⁴C, rizatriptan è responsabile per 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 di 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 ¹⁴C, 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, approssimativamente 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 rizatriptan è somministrato secondo il regime di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del farmaco giorno dopo giorno.

Caratteristiche nei pazienti

I seguenti dati si basano su studi effettuati con rizatriptan compresse.

Pazienti con attacchi di emicrania: Un attacco emicranico non interferisce con la farmacocinetica di rizatriptan.

Sesso: Negli uomini rispetto alle donne, l'AUC di rizatriptan (10 mg somministrati per via orale) 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.

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

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 di 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).

Funzione renale alterata: In pazienti con compromissione della funzione renale (clearance della creatinina 10-60 ml/min/1,73m²), l'AUC di 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 di rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzione renale normale. La concentrazione plasmatica massima di 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460a)
Silicato di calcio
Cros повідone di tipo A (E1202)
Aspartame (E951)
Silice colloidale anidro
Aroma alla menta
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Alu/PVC-Alu con lamina perforabile.

Confezioni:

2, 3, 6, 12 e 18 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto 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

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

AIC n. 040148013 “ 5mg compresse orodispersibili ” 2 compresse in blister

AIC n. 040148025 “ 5mg compresse orodispersibili” 3 compresse in blister

AIC n. 040148037 “ 5mg compresse orodispersibili” 6 compresse in blister

AIC n. 040148049 “ 5mg compresse orodispersibili” 12 compresse in blister

AIC n. 040148052 “ 5mg compresse orodispersibili” 18 compresse in blister

AIC n. 040148064 “ 10mg compresse orodispersibili” 2 compresse in blister

AIC n. 040148076 “ 10mg compresse orodispersibili” 3 compresse in blister

AIC n. 040148088 “ 10mg compresse orodispersibili” 6 compresse in blister

AIC n. 040148090 “ 10mg compresse orodispersibili” 12 compresse in blister

AIC n. 040148102 “ 10mg compresse orodispersibili” 18 compresse in blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Determinazione n. 183/2013 – GU Serie Generale n. 51 supplemento ordinario n. 15 del 01/03/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

xxx