

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Aurobindo 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 14,530 mg di rizatriptan benzoato equivalente a 10 mg di rizatriptan.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 3,741 mg di aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili

*Rizatriptan Aurobindo 10 mg compresse orodispersibili*

Compresse di colore biancastro, circolari, biconvesse, non rivestite, con impresso 'F25' su un lato e lisce sull'altro lato al gusto di 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

*Indicazioni generali*

Rizatriptan Aurobindo non deve essere usato per la profilassi.

Non occorre assumere Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili con del liquido.

La compressa orodispersibile è confezionata in blister di alluminio. I pazienti devono essere istruiti a non rimuovere la compressa orodispersibile dal blister se non appena prima dell'assunzione. La compressa orodispersibile deve poi essere rimossa dal blister di alluminio con le mani asciutte e poste sulla lingua, dove si scioglierà e verrà ingerita con la saliva.

La compressa orodispersibile può essere utilizzata in situazioni in cui non sono disponibili dei liquidi, o per evitare la nausea o il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse con dei 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; 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. 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 Rizatriptan Aurobindo 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 possono essere assunte più di 2 dosi.

#### Popolazione pediatrica

##### *Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di rizatriptan nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita.

I dati attualmente disponibili vengono descritti nella sezione 5.1 e 5.2, ma non possono essere fatte raccomandazioni di dose.

#### Pazienti oltre 65 anni di età

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).

Rizatriptan Aurobindo è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo.

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

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

Coronaropatia accertata, inclusa cardiopatia ischemica (angina pectoris, anamnesi di infarto 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<sub>1B/1D</sub> (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 basilare.

Rizatriptan 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<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 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisti. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con Rizatriptan Aurobindo (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 5HT<sub>1B/1D</sub>, compreso Rizatriptan, 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 Rizatriptan (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia di 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 anormalità neuromuscolare) 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 farmaco serotoninergico (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.

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 abuso di medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, si deve ottenere un parere 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 (o a causa del) l'uso regolare di farmaci per la cefalea

*Pazienti fenilchetonurici:* I pazienti fenilchetonurici devono essere informati che la fenilalanina può essere dannosa. Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili contiene aspartame (che contiene fenilalanina).

#### **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 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  $C_{max}$  del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di Rizatriptan Aurobindo (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

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

##### Gravidanza

Nell'uomo la sicurezza dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza non è stata accertata. Gli studi sugli 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 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 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 per le 24 ore successive al trattamento.

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

L'emigrania o il trattamento con Rizatriptan possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in terapia con Rizatriptan è stato anche riportato capogiro. I pazienti perciò devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di Rizatriptan.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Rizatriptan (nella formulazione in compresse e in compresse orodispersibili) è stato valutato in oltre 8630 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  $[\leq 1/10.000]$ ; 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:* convulsioni, sindrome da serotonina.

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

*Non comune:* visione offuscata.

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

*Comune:* palpitazioni.

*Non comune:* aritmia, anomalie nell'ECG, tachicardia

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

##### ***Patologie vascolari:***

*Non comune:* ipertensione, vampate/arrossamenti.

*Non nota:* ischemia vascolare periferica.

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

*Comune:* disturbi faringei.

*Non comune:* dispnea.

*Raro:* sibilo

##### ***Patologie gastrointestinali:***

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

*Non comune:* sete.

*Non nota:* colite ischemica

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

*Comune:* rossore.

*Non comune:* prurito, orticaria, angioedema (per es.: edema del volto, gonfiore della lingua, edema faringeo) (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 al collo, 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Rizatriptan 40 mg (somministrato 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 più comuni, correlati al farmaco.

In uno studio di farmacologia clinica, dove 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 transitori capogiri, sincope, incontinenza, e una pausa sistolica della durata di 5 secondi (registrata mediante ECG) immediatamente dopo una venipuntura dolorosa. La venipuntura era stata effettuata 2 ore dopo che il soggetto aveva ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 4 ore).

Inoltre, sulla base della farmacologia del rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione od altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di Rizatriptan Aurobindo, 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: preparazioni antiemicrania, agonisti selettivi della serotonina (5HT1)  
Codice ATC: N02CC04

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  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - o  $\beta$ -adrenergici, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici, H<sub>1</sub> 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<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 orodispersibili di Rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, simili agli studi con rizatriptan compresse. In uno studio (n=311), 2 ore dopo la dose, le percentuali di sollievo nei pazienti trattati

con rizatriptan compresse orodispersibili sono state circa il 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg rispetto al 47% del gruppo placebo. In uno studio più ampio (n=547), 2 ore dopo la dose, le percentuali di sollievo sono state il 59% nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili 5 mg e 74% dopo 10 mg, rispetto al 28 % del gruppo placebo. Rizatriptan compresse orodispersibili ha inoltre alleviato l'invalidità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che accompagnavano gli episodi di emicrania. In uno dei due studi clinici sulla dose da 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo del dolore già 30 minuti dopo la dose (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base di studi con la compressa orale, 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 di rizatriptan compresse orodispersibili nei 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). La popolazione dei pazienti doveva presentare un'anamnesi di non risposta ai FANS e alla terapia con acetaminofene. I pazienti con una cefalea emicranica qualificante sono stati inizialmente trattati con placebo entro 30 minuti dall'insorgenza. Dopo 15 minuti dalla somministrazione del placebo, i pazienti che non hanno risposto al placebo sono stati in seguito trattati per il singolo attacco di emicrania con placebo o rizatriptan. Utilizzando un regime di dose in base al peso, i pazienti tra 20 e <40 kg sono stati trattati con 5 mg di rizatriptan e i pazienti  $\geq 40$  kg sono stati trattati con 10 mg di rizatriptan.

In questo studio su una popolazione ampliata, è stata osservata una differenza del 9% tra il trattamento attivo e il placebo per l'endpoint primario di efficacia di libertà dal dolore (riduzione del dolore da moderato o grave ad assenza di dolore) 2 ore dopo il trattamento (31% in terapia con rizatriptan vs. 22% per il placebo (p=0.025)). Non è stata rilevata una differenza significativa per l'endpoint secondario del sollievo del dolore (riduzione del dolore da moderato o grave ad assenza di dolore).

#### Bambini (6-11 anni di età)

L'efficacia di rizatriptan compresse orodispersibili è stata inoltre valutata nei pazienti pediatrici tra i 6 e gli 11 anni di età nello stesso studio clinico acuto controllato con placebo (n=200). La percentuale di pazienti liberi dal dolore 2 ore dopo il trattamento non è stata statisticamente e significativamente differente nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili 5 e 10 mg, rispetto a quelli trattati con placebo (39,8% vs. 30,4%, p=0,269).

Rizatriptan compresse orodispersibili consente ai pazienti affetti da emicrania di trattare gli attacchi di emicrania senza necessità di ingerire dei liquidi. Ciò consente ai pazienti di assumere il medicinale subito, ad esempio, quando non sono disponibili dei liquidi, e di evitare la possibilità di peggiorare i sintomi gastrointestinali ingerendo dei liquidi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale.

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 alle concentrazioni plasmatiche massime in seguito alla somministrazione di rizatriptan nella formulazione orodispersibile è ritardato di circa 30-60 minuti rispetto alla compressa..

*Effetti degli alimenti:* gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan della 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 somministrata 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 monoaminoossidasi-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 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, 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 il rizatriptan è somministrato secondo il regime di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del farmaco giorno dopo giorno.

### Caratteristiche dei pazienti

I seguenti dati si basano 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 via orale) è risultata di circa il 25% più bassa, la C<sub>max</sub> dell'11% più bassa e il T<sub>max</sub> 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 adulti giovani.

*Popolazione pediatrica:* È stato condotto uno studio di farmacocinetica su rizatriptan (nella formulazione orodispersibile) in pazienti emicranici tra i 6 e i 17 anni di età. Le esposizioni medie in seguito ad una somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan compresse orodispersibili in pazienti pediatrici con peso 20-39 kg o 10 mg di rizatriptan compresse orodispersibili in pazienti pediatrici con peso ≥40 kg sono state rispettivamente 15% inferiori e 17% superiori rispetto all'esposizione osservata in seguito a somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan compresse orodispersibili negli 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<sub>max</sub> (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/1,73m<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 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**

Cellulosa microcristallina [E460]

Amido pregelatinizzato

Mannitolo [E421]

Crospovidone (Tipo A) [E1202]

Aspartame [E951]

Aroma di menta piperita (maltodestrina, aromi naturali, amido di mais modificato)

Sodio stearil fumarato [E485]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili è disponibile in confezioni in blister in Poliammide/Alluminio/PVC – foglio di Alluminio da 2, 3, 6, 10, 12 e 18 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Vicolo San Giovanni sul Muro, 9

20121 Milano

Italia

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

AIC n.

041562012 “ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 2 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

041562024“ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 3 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

041562036 “ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 6 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

041562048 “ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 10 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

041562051“ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 12 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

041562063 “ 10MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI” 18COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

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

Febbraio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 02/2013

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Aurobindo 5 mg compresse orodispersibili

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 7,265 mg di rizatriptan benzoato equivalente a 5 mg di rizatriptan.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile contiene 1,870 mg di aspartame.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili

*Rizatriptan Aurobindo 5 mg compresse orodispersibili:*

Compresse di colore biancastro, circolari, biconvesse, non rivestite con impresso 'F24' su un lato e lisce sull'altro lato al gusto di 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

*Indicazioni generali*

Rizatriptan Aurobindo non deve essere usato per la profilassi.

Non occorre assumere Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili con del liquido.

La compressa orodispersibile è confezionata in blister di alluminio. I pazienti devono essere istruiti a non rimuovere la compressa orodispersibile dal blister se non appena prima dell'assunzione. La compressa orodispersibile deve poi essere rimossa dal blister di alluminio con le mani asciutte e poste sulla lingua, dove si scioglierà e verrà ingerita con la saliva.

La compressa orodispersibile può essere utilizzata in situazioni in cui non sono disponibili dei liquidi, o per evitare la nausea o il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse con dei 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; 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. 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 Rizatriptan Aurobindo 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 possono essere assunte più di 2 dosi.

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di rizatriptan nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita.

I dati attualmente disponibili vengono descritti nella sezione 5.1 e 5.2, ma non possono essere fatte raccomandazioni di dose.

#### Pazienti oltre 65 anni di età

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).

Rizatriptan Aurobindo è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo.

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

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

Coronaropatia accertata, inclusa cardiopatia ischemica (angina pectoris, anamnesi di infarto 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<sub>1B/1D</sub> (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 basilare.

Rizatriptan 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<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 un'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 5HT<sub>1</sub> agonisti. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con Rizatriptan Aurobindo (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 5HT<sub>1B/1D</sub>, compreso Rizatriptan, 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 Rizatriptan (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia di 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 ed 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 anormalità neuromuscolare) 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 farmaco serotoninergico (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.

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 abuso di medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, si deve ottenere un parere 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 (o a causa del) l'uso regolare di farmaci per la cefalea .

*Pazienti fenilchetonurici:* I pazienti fenilchetonurici devono essere informati che la fenilalanina può essere dannosa. Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili contiene aspartame (che contiene fenilalanina).

#### **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 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 C<sub>max</sub> del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di Rizatriptan Aurobindo (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 autonómica 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**

Nell'uomo non sono stati studiati gli effetti sulla fertilità. Gli studi su animali hanno rivelato solo effetti minimi sulla fertilità a concentrazioni plasmatiche di gran lunga superiori alle concentrazioni terapeutiche per l'uomo (più di 500 volte).

##### **Gravidanza**

Nell'uomo la sicurezza dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza 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 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 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 per le 24 ore successive al trattamento.

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

L'emicrania o il trattamento con Rizatriptan possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in terapia con Rizatriptan è stato anche riportato capogiro. I pazienti perciò devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di Rizatriptan.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Rizatriptan (nella formulazione in compresse e in compresse orodispersibili) è stato valutato in 8630 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 ( $\leq 1/10.000$ ); 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.

*Raro*

*Non nota:* convulsioni, sindrome da serotonina.

**Patologie dell'occhio:**

*Non comune:* visione offuscata.

**Patologie cardiache:**

*Comune:* palpitazioni.

*Non comune:* aritmia, anomalie nell'ECG, tachicardia

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

**Patologie vascolari:**

*Non comune:* ipertensione, vampate/arrossamenti.

*Non nota:* ischemia vascolare periferica.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

*Comune:* disturbi faringei.

*Non comune:* dispnea.

*Raro:* sibilo

**Patologie gastrointestinali:**

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

*Non comune:* sete.

*Non nota:* colite ischemica

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

*Comune:* rossore.

*Non comune:* prurito, orticaria, angioedema (per es.: edema del volto, gonfiore della lingua, edema faringeo) (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 al collo, 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiemicrana, agonisti selettivi dei recettori 5HT<sub>1</sub>  
Codice ATC: N02CC04

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  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - o  $\beta$ -adrenergici, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici, H<sub>1</sub> 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<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 orodispersibili di rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, simili agli studi con rizatriptan compresse. In uno studio (n=311), 2 ore dopo la dose, le percentuali di sollievo nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili sono state circa il 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg rispetto al 47% del gruppo placebo. In uno studio più ampio (n=547), 2 ore dopo la dose, le percentuali di sollievo sono state il 59% nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili 5 mg e 74% dopo 10 mg, rispetto al 28 % del gruppo placebo. Rizatriptan compresse orodispersibili ha inoltre alleviato l'invalidità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che accompagnavano gli episodi di emicrania. In uno dei due studi clinici sulla dose da 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo del dolore già 30 minuti dopo la dose (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base di studi con la compressa orale, 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 di rizatriptan compresse orodispersibili nei 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). La popolazione dei pazienti doveva presentare un'anamnesi di non risposta ai FANS e alla terapia con acetaminofene. I pazienti con una cefalea emicranica qualificante sono stati inizialmente trattati con placebo entro 30 minuti dall'insorgenza. Dopo 15 minuti dalla somministrazione del placebo, i pazienti che non hanno risposto al placebo sono stati in seguito trattati per il singolo attacco di emicrania con placebo o rizatriptan. Utilizzando un regime di dose in base al peso, i pazienti tra 20 e <40 kg sono stati trattati con 5 mg di rizatriptan e i pazienti  $\geq 40$  kg sono stati trattati con 10 mg di rizatriptan.

In questo studio su una popolazione ampliata, è stata osservata una differenza del 9% tra il trattamento attivo e il placebo per l'endpoint primario di efficacia di libertà dal dolore (riduzione del dolore da moderato o grave ad assenza di dolore) 2 ore dopo il trattamento (31% in terapia con rizatriptan vs. 22% per il placebo (p=0.025)). Non è stata rilevata una differenza significativa per l'endpoint secondario del sollievo del dolore (riduzione del dolore da moderato o grave ad assenza di dolore).

##### Bambini (6-11 anni di età)

L'efficacia di rizatriptan compresse orodispersibili è stata inoltre valutata nei pazienti pediatrici tra i 6 e gli 11 anni di età nello stesso studio clinico acuto controllato con placebo (n=200). La percentuale di pazienti liberi dal dolore 2 ore dopo il trattamento non è stata statisticamente e significativamente differente nei

pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili 5 e 10 mg, rispetto a quelli trattati con placebo (39,8% vs. 30,4%,  $p=0,269$ ).

Rizatriptan compresse orodispersibili consente ai pazienti affetti da emicrania di trattare gli attacchi di emicrania senza necessità di ingerire dei liquidi. Ciò consente ai pazienti di assumere il medicinale subito, ad esempio, quando non sono disponibili dei liquidi, e di evitare la possibilità di peggiorare i sintomi gastrointestinali ingerendo dei liquidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale.

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 alle concentrazioni plasmatiche massime in seguito alla somministrazione di rizatriptan nella formulazione orodispersibile è ritardato di circa 30-60 minuti rispetto alla compressa.

*Effetti degli alimenti:* gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan della 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 somministrata 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 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<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 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, 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 il rizatriptan è somministrato secondo il regime di dosaggio massimo, non si verifica accumulo plasmatico del farmaco giorno dopo giorno.

### Caratteristiche dei pazienti

I seguenti dati si basano 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 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 del rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) sono state simili a quelle osservate in adulti giovani.

*Popolazione pediatrica*: È stato condotto uno studio di farmacocinetica su rizatriptan (nella formulazione orodispersibile) in pazienti emicranici tra i 6 e i 17 anni di età. Le esposizioni medie in seguito ad una somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan compresse orodispersibili in pazienti pediatrici con peso 20-39 kg o 10 mg di rizatriptan compresse orodispersibili in pazienti pediatrici con peso  $\geq 40$  kg sono state rispettivamente 15% inferiori e 17% superiori rispetto all'esposizione osservata in seguito a somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan compresse orodispersibili negli 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/1,73m<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 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**

Cellulosa microcristallina [E460]

Amido pregelatinizzato

Mannitolo [E421]

Crospovidone (Tipo A) [E1202]

Aspartame [E951]

Aroma di menta piperita (maltodestrina, aromi naturali, amido di mais modificato)

Sodio stearil fumarato [E485]

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Rizatriptan Aurobindo compresse orodispersibili è disponibile in confezioni in blister in poliammide/alluminio/PVC – foglio di alluminio da 2, 3, 6, 10, 12 e 18 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – Vicolo San Giovanni sul Muro, 9 – 20121 Milano Italia

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

**041562075 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 2 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

**041562087 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 3 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

**041562099 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 6 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

**041562101 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 10 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

**041562113 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 12 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

**041562125 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 18 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc/Al**

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

<[Completare con i dati nazionali]>

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

<[Completare con i dati nazionali]>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*