

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIZALIV RPD 5 mg liofilizzato orale

RIZALIV RPD 10 mg liofilizzato orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **RIZALIV 5 mg liofilizzato orale**

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Aspartame (E951) 1,88 mg nel liofilizzato orale da 5 mg.

#### **RIZALIV 10 mg liofilizzato orale**

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Aspartame (E951) 3,75 mg nel liofilizzato orale da 10 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato orale

#### **RIZALIV 5 mg liofilizzato orale**

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

#### **RIZALIV 10 mg liofilizzato orale**

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

## Modo di somministrazione

RIZALIV liofilizzato orale non deve essere usato per la profilassi.

RIZALIV liofilizzato orale può essere assunto senza liquidi.

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

RIZALIV è disponibile anche come formulazione in compresse.

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

## Posologia

### Adulti di età pari o superiore a 18 anni

La dose raccomandata è di 10 mg.

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

- *In caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta una dose ulteriore. Osservare i limiti di dosaggio summenzionati.
- *In caso di mancato effetto:* negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale è inefficace. Quindi, se un paziente non risponde alla prima dose, non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

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

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

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

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

### Popolazione pediatrica

#### *Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)*

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

### Anziani

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 principio attivo 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).

RIZALIV liofilizzato orale è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale severa.

RIZALIV liofilizzato orale 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.

Malattia vascolare periferica.

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

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

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, il rizatriptan non deve essere somministrato, senza una precedente valutazione, a pazienti nei quali è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio di cardiopatia coronarica (CAD) [ad es., pazienti con ipertensione, diabete mellito, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini di età superiore a 40 anni, donne in età postmenopausale, pazienti con blocco di branca e coloro con una importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati seri eventi cardiaci in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con RIZALIV liofilizzato orale (vedere paragrafo 4.3).

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

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

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

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

aggiunto alla terapia un altro medicinale serotonergico (vedere paragrafo 4.5). Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

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

In pazienti trattati con triptani, fra i quali rizatriptan, può verificarsi angioedema (ad 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.

#### Aspartame

RIZALIV liofilizzato orale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ciascun liofilizzato orale da 5 mg contiene 1,88 mg di aspartame, equivalente a 1,1 mg di fenilalanina. Ciascun liofilizzato orale da 10 mg contiene 3,75 mg di aspartame, equivalente a 2,1 mg di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

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

#### Cefalea da uso eccessivo di farmaci

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

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

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

*Inibitori delle monoaminossidasi*: il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche 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 (ad 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 RIZALIV liofilizzato orale a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Beta-bloccanti:* le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A ha un ruolo nel metabolismo sia 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 RIZALIV liofilizzato orale (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio sull'interazione tra 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)/medicinali contenenti buprenorfina e sindrome da serotonina:* ci sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali), un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita, dopo l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI), buprenorfina e triptani (vedere paragrafo 4.4).

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

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

### Fertilità

Gli effetti sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato soltanto effetti minimi sulla fertilità a concentrazioni plasmatiche di gran lunga superiori alla concentrazione terapeutica nell'uomo (più di 500 volte).

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

Quindi, deve essere esercitata cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento nelle 24 ore successive al trattamento.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

RIZALIV (sia in compressa che in liofilizzato orale) è stato valutato in 8.630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli studi clinici e/o riportati nell'esperienza post-marketing:

*[Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $\leq 1/10.000$ ); 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, parestesia, 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 annebbiata.

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

*Comune:* palpitazioni.

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

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

*Non nota*: ischemia o infarto del miocardio (la maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica).

**Patologie vascolari:**

*Non comune*: ipertensione, vampate di calore.

*Non nota*: ischemia vascolare periferica.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

*Comune*: disturbi faringei.

*Non comune*: dispnea.

*Raro*: sibilo respiratorio.

**Patologie gastrointestinali:**

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

*Non comune*: sete.

*Non nota*: colite ischemica.

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

*Comune*: arrossamento.

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

*Non nota*: necrolisi epidermica tossica.

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

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

*Non comune*: irrigidimento locale, debolezza muscolare, dolore al viso, mialgia.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

*Comune*: astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

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



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

Inoltre, sulla base della farmacologia di rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di RIZALIV liofilizzato orale, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es., lavanda gastrica seguita da carbone attivo). Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico deve durare almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi clinici.

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

L'attività terapeutica di rizatriptan nel trattamento della cefalalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> dei vasi sanguigni intracranici extracerebrali, che si pensa si dilatino durante un attacco e sui nervi sensoriali del trigemino che li innervano. L'attivazione di questi recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> può comportare la costrizione dei vasi sanguigni intracranici che generano il dolore e l'inibizione del rilascio neuropeptidico che comporta una ridotta infiammazione dei tessuti sensitivi ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

### Effetti farmacodinamici

## Adulti

L'efficacia di RIZALIV liofilizzato orale nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, che avevano un disegno simile agli studi su RIZALIV compresse. In uno studio (n=311), a 2 ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi in pazienti trattati con RIZALIV liofilizzato orale sono state approssimativamente del 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg, rispetto al 47% di placebo. In uno studio più ampio (n=547), a 2 ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi sono state del 59% nei pazienti trattati con RIZALIV liofilizzato orale da 5 mg e del 74% con la dose da 10 mg, rispetto al 28% del gruppo placebo. RIZALIV liofilizzato orale ha anche attenuato la disabilità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che accompagnano gli episodi emicranici. In uno dei due studi clinici effettuati per la dose da 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo dal dolore già 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

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

## Popolazione pediatrica

### *Adolescenti (12-17 anni di età)*

L'efficacia di RIZALIV liofilizzato orale in pazienti pediatrici (12-17 anni di età) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (n=570). Si richiedeva che la popolazione di pazienti fosse anamnesticamente non responsiva alla terapia con FANS e paracetamolo. I pazienti con una cefalea di tipo emicranico qualificante inizialmente sono stati trattati con placebo o rizatriptan nei 30 minuti successivi all'insorgenza. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo hanno trattato un singolo attacco di emicrania con placebo o rizatriptan. Usando una strategia di dosaggio basata sul peso, i pazienti di peso da 20 kg a <40 kg hanno ricevuto 5 mg di rizatriptan e i pazienti di peso  $\geq 40$  kg hanno ricevuto 10 mg di rizatriptan.

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

### *Bambini (6-11 anni di età)*

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo 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<sub>1B/1D</sub>, 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 <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 di rizatriptan in uomini e donne è in media di 2-3 ore. La *clearance* plasmatica di rizatriptan è in media circa 1000-1500 mL/min negli uomini e circa 900-1100 mL/min nelle donne; circa il 20-30% è dato dalla *clearance* renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

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

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

## Caratteristiche dei pazienti

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

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

*Sesso:* negli uomini, rispetto alle donne, l'AUC di rizatriptan (10 mg somministrati per os) 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 di rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) dopo la somministrazione di compresse sono risultate simili a quelle osservate in adulti giovani.

*Popolazione pediatrica:* uno studio di farmacocinetica di rizatriptan (formulazione in liofilizzato orale) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici di età compresa tra 6 e 17 anni. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso compreso tra i 20 e i 39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso ≥40 kg sono state rispettivamente del 15% inferiori e del 17% superiori rispetto all'esposizione osservata dopo somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

*Compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6):* dopo somministrazione orale di compresse in pazienti con danno epatico causato da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche 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).

*Compromissione renale:* in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 10-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), l'AUC di rizatriptan dopo la somministrazione di compresse non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani. In pazienti in emodialisi (*clearance* della creatinina <10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) l'AUC 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 preclinici non rivelano rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo, sicurezza farmacologica, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

NEOPHARMED GENTILI S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15 - 20143 Milano

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

"RPD" 3 liofilizzati orali 5 mg	n. 034130070
"RPD" 6 liofilizzati orali 5 mg	n. 034130082
"RPD" 12 liofilizzati orali 5 mg	n. 034130094
"RPD" 3 liofilizzati orali 10 mg	n. 034130106
"RPD" 6 liofilizzati orali 10 mg	n. 034130118
"RPD" 12 liofilizzati orali 10 mg	n. 034130120

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999

Data del rinnovo più recente: Aprile 2008

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIZALIV 5 mg compresse

RIZALIV 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **RIZALIV 5 mg compresse**

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Lattosio monoidrato 30,25 mg nella compressa da 5 mg.

#### **RIZALIV 10 mg compresse**

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Lattosio monoidrato 60,5 mg nella compressa da 10 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

#### **RIZALIV 5 mg compresse**

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

#### **RIZALIV 10 mg compresse**

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## Modo di somministrazione

RIZALIV non deve essere usato per la profilassi.

Le compresse orali devono essere ingerite intere con i liquidi.

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

RIZALIV è disponibile anche come formulazione in liofilizzato orale.

## Posologia

### Adulti da 18 anni in su

La dose raccomandata è di 10 mg.

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

- *In caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* se la cefalea si ripresenta dopo la risoluzione dell'attacco iniziale, può essere assunta una dose ulteriore. Osservare i limiti di dosaggio summenzionati.
- *In caso di mancato effetto:* negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale è inefficace. Quindi, se un paziente non risponde alla prima dose, non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

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

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

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

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

## Popolazione pediatrica



#### *Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)*

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

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

#### Anziani

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo 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).

RIZALIV è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale severa.

RIZALIV 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.

Malattia vascolare periferica.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

Rizatriptan può essere associato a sintomi transitori che comprendono dolore ed oppressione toracica i quali possono essere intensi ed interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Qualora si ritenga che tali sintomi indichino una

cardiopatía ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi e deve essere effettuata una appropriata valutazione clinica.

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, il rizatriptan non deve essere somministrato, senza una precedente valutazione, a pazienti nei quali è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio di cardiopatía coronarica (CAD) [ad es., pazienti con ipertensione, diabete mellito, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotínica sostitutiva, uomini di età superiore a 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 cardiopatía di base dopo somministrazione di agonisti dei recettori 5HT<sub>1</sub>. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con RIZALIV (vedere paragrafo 4.3).

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

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

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

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

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

In pazienti trattati con triptani, fra i quali rizatriptan, può verificarsi angioedema (ad es., edema del volto, gonfiore della lingua ed edema faringeo). In caso di angioedema della lingua o della faringe il paziente deve essere posto sotto osservazione medica fino a risoluzione dei sintomi. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto e sostituito con un farmaco di classe diversa.

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

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

#### Cefalea da uso eccessivo di farmaci

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

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

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

*Inibitori delle monoaminossidasi*: il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche 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 (ad 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 RIZALIV a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Beta-bloccanti*: le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A ha un ruolo nel metabolismo sia 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 RIZALIV (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)/ medicinali contenenti buprenorfina e sindrome da serotonina:* ci sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali), un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita, dopo l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o buprenorfina e triptani (vedere paragrafo 4.4).

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

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

### Fertilità

Gli effetti sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato soltanto effetti minimi sulla fertilità a concentrazioni plasmatiche di gran lunga superiori alla concentrazione terapeutica nell'uomo (più di 500 volte).

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

Quindi, deve essere esercitata cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento nelle 24 ore successive al trattamento.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

RIZALIV (sia in compressa che il liofilizzato orale) è stato valutato in 8.630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/affaticamento. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli studi clinici e/o riportati nell'esperienza post-marketing:

*[Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), 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, parestesia, 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 annebbiata.

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

*Comune:* palpitazioni.

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

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

*Non nota:* ischemia o infarto del miocardio (la maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica).

**Patologie vascolari:**

*Non comune:* ipertensione, vampate di calore.

*Non nota:* ischemia vascolare periferica.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

*Comune:* disturbi faringei.

*Non comune:* dispnea.

*Raro:* sibilo respiratorio.

**Patologie gastrointestinali:**

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

*Non comune:* sete.

*Non nota:* colite ischemica.

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

*Comune:* arrossamento.

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

*Non nota:* necrolisi epidermica tossica.

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

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

*Non comune:* irrigidimento locale, debolezza muscolare, dolore al viso, mialgia.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

*Comune:* astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

**4.9 Sovradosaggio**

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

In uno studio di farmacologia clinica, in cui 12 soggetti adulti hanno ricevuto rizatriptan a dosi cumulative totali di 80 mg (somministrate nell'arco di 4 ore), due soggetti hanno riportato sincope e/o bradicardia. Un soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiro 3 ore dopo aver ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 2 ore). Un

blocco AV di terzo grado, responsivo alla atropina, è stato osservato un'ora dopo l'inizio degli altri sintomi. Il secondo soggetto, un uomo di 25 anni, ha accusato capogiri transitori, sincope, incontinenza e una pausa sistolica della durata di 5 secondi (registrata mediante ECG) immediatamente dopo una venopuntura dolorosa. La venopuntura era stata effettuata 2 ore dopo che il soggetto aveva ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di 4 ore).

Inoltre, sulla base della farmacologia di rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di RIZALIV, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es., lavanda gastrica seguita da carbone attivo). Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico deve durare almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi clinici.

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

L'attività terapeutica di rizatriptan nel trattamento della cefalalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> dei vasi sanguigni intracranici extracerebrali, che si pensa si dilatino durante un attacco e sui nervi sensoriali del trigemino che li innervano. L'attivazione di questi recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> può comportare la costrizione dei vasi sanguigni intracranici che generano il dolore e l'inibizione del rilascio neuropeptidico che comporta una ridotta infiammazione dei tessuti sensitivi ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

### Effetti farmacodinamici

#### Adulti

L'efficacia delle compresse di RIZALIV nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in quattro studi multicentrici, controllati con placebo, che hanno incluso più di 2.000 pazienti che hanno ricevuto RIZALIV a dosi di 5 o 10 mg fino ad un anno. Il sollievo dalla cefalea si verificava già 30

minuti dopo la dose e le percentuali di risposta (ad es., riduzione del dolore cefalalgico da moderato o severo a lieve o assente) 2 ore dopo il trattamento erano 67-77% con le compresse da 10 mg, 60-63% con le compresse da 5 mg e 23-40% con placebo. Sebbene i pazienti che non hanno risposto al trattamento iniziale con RIZALIV non abbiano ricevuto ulteriori dosi per lo stesso attacco, era ancora verosimile che rispondessero al trattamento per un attacco successivo. RIZALIV ha ridotto disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia e la fonofobia associate con gli attacchi emicranici.

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

### Popolazione pediatrica

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

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

L'efficacia di RIZALIV liofilizzato orale in pazienti pediatrici (12-17 anni di età) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (n=570). Si richiedeva che la popolazione di pazienti fosse anamnesticamente non responsiva alla terapia con FANS e paracetamolo. I pazienti con una cefalea di tipo emicranico qualificante inizialmente sono stati trattati con placebo o rizatriptan nei 30 minuti successivi all'insorgenza. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo hanno trattato un singolo attacco di emicrania con placebo o rizatriptan. Usando una strategia di dosaggio basata sul peso, i pazienti di peso da 20 kg a <40 kg hanno ricevuto 5 mg di rizatriptan e i pazienti di peso  $\geq 40$  kg hanno ricevuto 10 mg di rizatriptan.

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

#### *Bambini (6-11 anni di età)*

L'efficacia di RIZALIV liofilizzato orale è stata valutata anche in pazienti pediatrici da 6 a 11 anni di età nello stesso studio clinico in acuto controllato con placebo (n=200). La percentuale di pazienti che raggiungevano la libertà dal dolore 2 ore dopo il trattamento non è stata significativamente differente da un punto di vista statistico nei pazienti che avevano ricevuto RIZALIV



liofilizzato orale da 5 e 10 mg, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (39,8% versus 30,4%,  $p=0,269$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo di rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoaminossidasi-A (MAO-A) nel metabolita acido indolacetico, che è farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma l'N-monodesmetil-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica 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 <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 di rizatriptan in uomini e donne è in media di 2-3 ore. La clearance plasmatica di rizatriptan è in media circa 1000-1500 mL/min negli uomini e di circa 900-1100 mL/min nelle donne; circa il 20-30% di questa è dato dalla clearance renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è

escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

In accordo con il suo metabolismo di primo passaggio, circa il 14% di una dose orale è escreto con le urine come rizatriptan 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

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

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

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

*Popolazione pediatrica:* uno studio di farmacocinetica di rizatriptan (formulazione in liofilizzato orale) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici di età compresa tra 6 e 17 anni. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso compreso tra i 20 e i 39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  kg sono state rispettivamente del 15% inferiori e del 17% superiori rispetto all'esposizione osservata dopo somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan liofilizzato orale a pazienti adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

*Compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6):* dopo somministrazione orale 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).

*Compromissione renale:* in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 10-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 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/1,73m<sup>2</sup>) 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 preclinici non rivelano rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, sicurezza farmacologica, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

NEOPHARMED GENTILI S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15 - 20143 Milano

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

3 compresse 5 mg	n. 034130017
6 compresse 5 mg	n. 034130029
12 compresse 5 mg	n. 034130031
3 compresse 10 mg	n. 034130043
6 compresse 10 mg	n. 034130056
12 compresse 10 mg	n. 034130068

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 1999.

Data del rinnovo più recente: Aprile 2008.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**