

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emirizia 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 14,53 mg di rizatriptan benzoato corrispondente a 10,0 mg di rizatriptan.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 114,17 mg di lattosio monoidrato e 3,90 mg di aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse rotonde, di colore da bianco a biancastro, piatte e smussate

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

Posologia

Adulti dai 18 anni in su

La dose raccomandata è di 10 mg.

Dosi ulteriori

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

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

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

Popolazioni speciali

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di rizatriptan, 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 compromissione renale lieve o moderata
- pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di rizatriptan 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 con più di 65 anni non sono state valutate in modo sistematico.

Modo di somministrazione

Emirizia non deve essere impiegato per la profilassi.

L'assunzione della compressa orodispersibile non prevede l'ingestione di liquidi. La compressa si scioglie sulla lingua e viene inghiottita con la saliva. Questa formulazione può essere usata nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi, o per evitare la nausea e il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse. Tuttavia, l'assorbimento di rizatriptan come compressa orodispersibile può essere ritardato e di conseguenza anche il suo effetto.

Effetti del cibo

L'effetto del cibo sull'assorbimento di rizatriptan della compressa orodispersibile non è stato studiato. Un ritardo dell'assorbimento di rizatriptan può verificarsi quando la compressa orodispersibile viene somministrata dopo i pasti. (vedere paragrafo 5.2, Assorbimento).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo 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).
- Compromissione epatica o renale gravi.
- Emirizia 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_{1B/1D} (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Emirizia 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 e oppressione toracica i quali possono essere intensi e 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 un'adeguata valutazione clinica.

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}, il rizatriptan non deve essere somministrato, senza una precedente valutazione, a pazienti nei quali è probabile una malattia cardiaca non diagnosticata o a pazienti a rischio per cardiopatia coronarica (CAD) [ad es. pazienti con ipertensione, diabete mellito, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini di età superiore ai 40 anni, donne in età postmenopausale, pazienti con blocco di branca e coloro con 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 5-HT₁ agonisti. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con rizatriptan (vedere paragrafo 4.3).

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

Altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D} (ad es., il sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con Emirizia (vedere paragrafo 4.5).

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

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con maggiore frequenza con l'uso concomitante di triptani (agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}) 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 uso eccessivo di farmaci (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se si manifesta o si sospetta tale situazione rivolgersi al medico e sospendere il trattamento. Si deve sospettare una diagnosi di MOH (Cefalea

da abuso di medicinali) in pazienti che manifestano cefalee frequenti o giornaliere nonostante o a causa dell'uso regolare di farmaci anticefalici.

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

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ergotamina, ergot derivati (inclusa la metisergide), altri agonisti del recettore 5 HT1B/1D

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 HT1B/1D (per es.: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata (vedi paragrafo 4.3).

Inibitori della monoaminossidasi

Il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi sottotipo "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 EG (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). 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 serotonergico.

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.

Erba di San Giovanni

È possibile l'insorgenza di effetti indesiderati più frequenti durante l'uso concomitante di triptani (agonisti dei recettori 5-HT1B/1D) e preparati erboristici contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

La sicurezza dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali, a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici, non indicano effetti dannosi rispetto allo sviluppo dell'embrione o del feto, 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, Emirizia 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 nelle 24 ore successive al trattamento.

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

Questo medicinale altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e usare 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 Emirizia.

4.8 Effetti indesiderati

Rizatriptan (sia in compressa che in liofilizzato orale) è stato valutato in oltre 3600 pazienti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/affaticamento. Nel corso di studi clinici e/o nella fase post-marketing sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune: (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: disorientamento, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

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

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

Non nota: crisi convulsive, sindrome da serotonina

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata.

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 muscolo-scheletrico 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 Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Inoltre, sulla base della farmacologia del rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più seri. Nel caso si sospetti un sovradosaggio di rizatriptan, 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: analgesici; antiemcranici; agonisti selettivi della serotonina (5HT₁); codice ATC: N02C C04

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

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} umani e ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, a livello dei recettori alfa₁, alfa₂ o betaadrenergici; D₁, D₂, dopaminergici, H₁ istaminici, muscarinici o delle benzodiazepine.

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

Effetti farmacodinamici

Adulti

L'efficacia delle compresse di rizatriptan 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 rizatriptan a dosi di 5 o 10 mg fino ad un anno. Il sollievo dalla cefalea si verificava già 30 minuti dopo la dose e le percentuali di risposta (ad es., riduzione del dolore cefalalgico da moderato o severo a lieve 5 mg e 23-40% con placebo. Sebbene i pazienti che non hanno risposto al trattamento iniziale con rizatriptan non abbiano ricevuto ulteriori dosi per lo stesso attacco, era ancora verosimile che rispondessero al trattamento per un attacco successivo. rizatriptan ha ridotto disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia e la fonofobia associate con gli attacchi emicranici.

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con rizatriptan 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 rizatriptan 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 ≥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 rizatriptan liofilizzato orale è stata valutata anche in pazienti pediatriche 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 rizatriptan 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 orodispersibile è approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono raggiunti in circa 1-1,5 ore (T_{max}). Il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan come formulazione orodispersibile è ritardata di 30-60 minuti rispetto alla compressa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo del rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoamminossidasi-A (MAO-A) nel metabolita acido indolacetico, che è farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma l'N-monodesmetil-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT_{1B/1D}, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica del rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche del N-monodesmetil-rizatriptan sono approssimativamente il 14% di quelle del composto progenitore ed è eliminato in simile quantità. Altri metaboliti minori comprendono l'N-ossido, il composto 6-idrossilato, e la forma coniugata con il solfato del metabolita 6-idrossilato. Nessuno di questi metaboliti minori è farmacologicamente attivo. Dopo somministrazione orale di rizatriptan marcato con ¹⁴C, 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 ¹⁴C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

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

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

Caratteristiche nei pazienti

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

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

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

Pazienti anziani: le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) dopo la somministrazione di compresse sono state 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 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 funzionalità renale (clearance della creatinina 10-60 ml/min/1,73 m²), l'AUC del rizatriptan dopo la somministrazione di compresse non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani. In pazienti in emodialisi (clearance della creatinina <10 ml/min/1,73 m²) l'AUC del rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzionalità renale normale. La concentrazione plasmatica massima del rizatriptan in pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata simile a quella di soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari 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
Silicato di calcio
Crospovidone
Aspartame
Aroma di menta piperita
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Emirizia sono disponibili in confezioni contenenti 3 e 6 compresse in blister Al/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Via Piceno Aprutina, 47
63100 Ascoli Piceno
Italia

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

043091014 – “10 mg compressa orodispersibile” 3 compresse

043091026 – “10 mg compressa orodispersibile” 6 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO