

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Rizatriptan Zentiva Italia 10 mg compresse orodispersibili**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile contiene 2,90 mg di aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Rizatriptan Zentiva Italia compresse orodispersibili sono di colore bianco, rotonde, biconvesse, con una linea di incisione su un lato e dimensioni  $10,0 \pm 0,1$  mm e  $2,9 \pm 0,2$  mm in spessore.

Le compresse orodispersibili non si possono considerare divisibili in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura.

Rizatriptan Zentiva Italia non deve essere usato per la profilassi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti a partire dall'età di 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 ulteriore dose. Osservare i limiti di dosaggio sopra riportati.
- *in caso di mancato effetto:* negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale è inefficace. Quindi, se un paziente non risponde alla prima dose, non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

Gli studi clinici hanno mostrato che se i pazienti non rispondono al trattamento di un attacco, è ancora possibile che rispondano al trattamento per attacchi successivi.

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 insufficienza renale lieve o moderata;

- pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

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

#### *Anziani (> 65 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di rizatriptan in pazienti con più di 65 anni di età non sono mai state sistematicamente accertate.

#### *Pazienti pediatrici*

#### *Bambini e Adolescenti (< 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.

#### Modo di somministrazione

Non occorre che Rizatriptan Zentiva Italia compresse orodispersibili sia assunto con del liquido.

La compressa sublinguale può essere impiegata in situazioni in cui i liquidi non sono disponibili o per evitare la nausea e il vomito che potrebbero accompagnare l'ingestione delle compresse con dei liquidi.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoamminossidasi (MAO) o l'uso entro le due settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).
- Insufficienza epatica o renale di grado severo.
- Precedente 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 accertata), segni e sintomi di cardiopatia ischemica, o angina di Prinzmetal.
- Vasculopatia periferica.
- Uso contemporaneo di rizatriptan ed ergotamina, derivati dell'ergotamina (inclusa la metisergide) o altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Come con altri agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 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, diabetici, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini di età superiore ai 40 anni, donne in età post-menopausale, pazienti con blocco di branca e coloro che hanno una importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con

patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati seri eventi cardiaci in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di 5HT<sub>1</sub> agonisti. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con rizatriptan (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Si consiglia di attendere almeno sei ore dalla somministrazione di rizatriptan prima di assumere un preparato contenente ergotamina (ad es. ergotamina, diidro-ergotamina o metisergide).

Attendere almeno 24 ore dalla somministrazione di un preparato contenente ergotamina prima di assumere rizatriptan. Nonostante non siano stati osservati effetti vasospastici additivi in uno studio di farmacologia clinica nel quale 16 soggetti sani di sesso maschile avevano ricevuto rizatriptan per uso orale ed ergotamina per uso parenterale, in teoria tali effetti additivi sono possibili (vedere paragrafo 4.3).

#### Sindrome da serotonina

La sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali) è stata riportata in seguito a somministrazione concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRIs) o buprenorfina (con o senza naloxone). Queste reazioni possono essere potenzialmente letali. Nel caso in cui il trattamento concomitante con rizatriptan e con altri agenti serotoninergici sia clinicamente giustificato, si consiglia una appropriata osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento, all'incremento della dose o all'aggiunta di un altro farmaco serotoninergico (vedere paragrafo 4.5).

Se si sospetta una sindrome serotoninergica, si deve considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia in base alla gravità dei sintomi.

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani (agonisti del recettore 5-HT<sub>1B/1D</sub>) e preparati a base di erbe contenenti l'Erba di San 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 si verifichi 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 rizatriptan è somministrato a pazienti in terapia con substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenziale interazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Cefalea da abuso di medicinali (MOH)

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

#### Rizatriptan Zentiva Italia contiene aspartame

L'aspartame quando ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. La fenilalanina è uno dei maggiori prodotti di idrolizzazione.

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

*Ergotamina, derivati dell'ergotamina (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 derivati dell'ergotamina (inclusa la metisergide), o di altri agonisti del recettore 5 HT<sub>1B/1D</sub> (per es.: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Inibitori delle monoaminossidasi:*

Rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile venivano incrementate dalla somministrazione contemporanea di un inibitore della MAO-A selettivo e reversibile. Con inibitori delle MAO non selettivi, reversibili (per es.: linezolid) e irreversibili sono previsti effetti simili o maggiori. A causa del rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di episodi ipertensivi, la somministrazione di rizatriptan a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

*Beta-bloccanti:*

Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A gioca un ruolo nel metabolismo sia del rizatriptan che del propranololo. Questa interazione porta ad un incremento medio dell'AUC e della C<sub>max</sub> del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di rizatriptan (vedere paragrafo 4.2).

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

*Sindrome da serotonina:*

Deve essere usata cautela con la co-somministrazione di SSRI, SNRI, buprenorfina (con o senza naloxone) e triptani (vedere paragrafo 4.4) in quanto vi sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente letale (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali).

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

La sicurezza dell'uso del rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici non indicano effetti dannosi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, né sul corso della gestazione, del parto e dello sviluppo post-natale. Poiché studi di riproduzione e sviluppo nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, rizatriptan deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

### Allattamento

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

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

## Fertilità

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

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

Rizatriptan ha un'influenza minore sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

Rizatriptan (nella formulazione compressa e compressa orodispersibile) è stato valutato in 8.630 pazienti adulti fino ad 1 anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiri, sonnolenza e astenia/faticabilità.

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:* capogiri, 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 offuscata.

### Patologie cardiache:

*Comune:* palpitazioni.

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

*Raro:* accidente cerebrovascolare (la maggior parte di queste reazioni avverse sono state segnalate 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 sono state segnalate in pazienti con fattori di rischio predittivi di malattia coronarica.

### Patologie vascolari:

*Non comune:* ipertensione, vampate di calore/vampate.

*Non nota:* ischemia vascolare periferica.

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

*Comune:* disturbi faringei.

*Non comune:* dispnea.

*Raro:* respiro ansimante.

### Patologie gastrointestinali:

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

*Non comune*: sete.

*Non nota*: colite ischemica.

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

*Comune*: arrossamento.

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

*Non nota*: necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell).

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

*Comune*: sensazione locale di pesantezza, dolore al collo, rigidità.

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

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

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

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

In uno studio di farmacologia clinica, dove 12 soggetti hanno ricevuto rizatriptan, a dosi cumulative totali di 80 mg (somministrate nell'arco di 4 ore), 2 soggetti hanno riportato sincope e/o bradicardia. 1 soggetto, una donna di 29 anni, ha sviluppato vomito, bradicardia e capogiri che sono iniziati 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 venopuntura dolorosa. La venopuntura era stata effettuata due ore dopo che il soggetto aveva ricevuto un totale di 80 mg di rizatriptan (somministrato nell'arco di quattro ore).

Inoltre, sulla base della farmacologia del rizatriptan, dopo un sovradosaggio potrebbero verificarsi ipertensione od altri sintomi cardiovascolari più seri.

Nel caso si sospetti un sovradosaggio di rizatriptan, si deve prendere in considerazione la disintossicazione gastrointestinale (ad es., lavanda gastrica seguita da carbone attivo). Il monitoraggio clinico ed elettrocardiografico deve durare almeno 12 ore, anche in assenza di sintomi clinici.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesici, agonisti selettivi dei recettori della serotonina (5HT<sub>1</sub>).

Codice ATC: N02C C04.

#### Meccanismo d'azione

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>;  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ - o  $\beta$ -adrenergici; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dopaminergici; H<sub>1</sub> istaminici; muscarinici o delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica del rizatriptan nel trattamento della cefalalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> dei vasi sanguigni intracranici extracerebrali che si pensa si dilatino durante un attacco e sulle fibre sensitive 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 sensibili ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

## Effetti farmacodinamici

### Adulti

#### *Compresse orodispersibili*

L'efficacia delle compresse orodispersibili di rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in 2 studi multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo che erano simili nel disegno agli studi clinici di rizatriptan compresse orodispersibili. In 1 studio (n = 311), dopo 2 ore dalla somministrazione, i tassi di sollievo nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili sono stati circa il 66% per rizatriptan 5 mg e 10 mg, rispetto al 47% nel gruppo placebo. In uno studio più ampio (n = 547), dopo due ore dalla somministrazione, i tassi di sollievo sono stati il 59% nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili da 5 mg, e il 74% dopo 10 mg, rispetto al 28% nel gruppo placebo. Rizatriptan compresse orodispersibili ha anche ridotto la disabilità funzionale, la nausea, la fotofobia e la fonofobia associate con gli attacchi emicranici. In 1 dei 2 studi clinici, un effetto significativo sulla riduzione del dolore è stato osservato già a 30 minuti dalla somministrazione per il dosaggio da 10 mg (vedere paragrafo 5.2, Assorbimento).

Sulla base di studi con le compresse, rizatriptan rimane efficace nel trattamento dell'emicrania mestruale, cioè dell'emicrania che si verifica entro i 3 giorni prima o dopo l'inizio del ciclo mestruale.

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

L'efficacia di rizatriptan compresse orodispersibili in pazienti pediatriche (da 12 a 17 anni di età) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli (n=570). 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 nei 30 minuti successivi all'insorgenza. Dopo 15 minuti di run-in con il placebo, i soggetti che non avevano risposto al placebo hanno poi 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 grave a nessun dolore) 2 ore dopo il trattamento (31% con rizatriptan verso il 22% con placebo (p=0,025)). Non è stata trovata alcuna differenza significativa per l'endpoint secondario di sollievo dal dolore (riduzione da dolore moderato o grave a lieve o nessun dolore).

#### *Bambini (6-11 anni di età)*

L'efficacia di rizatriptan compresse orodispersibili 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 compresse orodispersibili da 5 e 10 mg, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (39,8% verso 30,4%, p=0,269).

Rizatriptan compresse orodispersibili consente ai pazienti affetti da emicrania di trattare i loro attacchi di emicrania senza dover ingerire liquidi. Questo potrebbe permettere ai pazienti di assumere

i loro farmaci prima, per esempio quando i liquidi non sono disponibili, e evitare un possibile peggioramento dei sintomi gastrointestinali per ingestione di liquidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale.

Compresse orodispersibili: la biodisponibilità orale media della compressa linguale è approssimativamente del 40-45% e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) sono raggiunti in circa 1,58 ore ( $T_{max}$ ). Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan come compressa linguale è ritardato di 30 – 60 minuti rispetto alla compressa.

*Effetti degli alimenti:* gli effetti degli alimenti sull'assorbimento di rizatriptan dalle compresse orodispersibili non sono stati studiati. Per rizatriptan compresse, il  $T_{max}$  viene ritardato di circa 1 ora dalla somministrazione a stomaco pieno. Un ritardo ulteriore dell'assorbimento di rizatriptan può verificarsi quando la compressa orodispersibile viene somministrata dopo i pasti (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 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 del rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche del N-monodesmetil-rizatriptan sono approssimativamente il 14% di quelle del composto progenitore ed è eliminato in simile quantità. Altri metaboliti minori comprendono l'N-ossido, il composto 6-idrossilato, e la forma coniugata con il solfato del metabolita 6-idrossilato. Nessuno di questi metaboliti minori è farmacologicamente attivo. Dopo somministrazione orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, rizatriptan è responsabile di circa il 17% della radioattività plasmatica circolante.

### Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa, l'AUC aumenta, proporzionalmente nell'uomo e quasi proporzionalmente nella donna, con la dose nel *range* di dosaggio 10-60 µg/kg. In seguito a somministrazione orale, l'AUC aumenta in modo quasi proporzionale con la dose in un *range* di dosaggio di 2,5-10 mg. L'emivita plasmatica del rizatriptan in uomini e donne è in media 2-3 ore. La *clearance* plasmatica del rizatriptan è in media circa 1.000-1.500 ml/min negli uomini e circa 900-1.100 ml/min nelle donne; circa il 20-30% di questa è dato dalla *clearance* renale. Dopo una dose orale di rizatriptan marcato con <sup>14</sup>C, circa l'80% della radioattività è escreta con le urine e circa il 10% della dose è escreta con le feci. Ciò dimostra che i metaboliti sono escreti principalmente per via renale.

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

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

### Popolazioni speciali

I dati seguenti si basano su studi con la formulazione compressa orale.

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

#### *Sesso*

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

#### *Anziani*

Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan osservate in soggetti anziani (età compresa tra 65 e 77 anni) sono state simili a quelle osservate in adulti giovani dopo somministrazione della compressa.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio di farmacocinetica del rizatriptan (formulazione orodispersibile) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici da 6 a 17 anni di età. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di rizatriptan compresse orodispersibili da 5 mg a pazienti pediatrici di peso compreso tra 20-39 kg o di 10 mg di rizatriptan compresse orodispersibili a pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  kg sono state rispettivamente del 15% inferiore e del 17% superiore rispetto alla esposizione osservata dopo somministrazione di una dose singola di rizatriptan compresse orodispersibili da 10 mg a pazienti adulti. La rilevanza clinica di queste differenze non è chiara.

#### *Compromissione della funzionalità epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6)*

Dopo somministrazione orale della compressa in pazienti con compromissione della funzionalità epatica causata 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 compromissione della funzionalità epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7). La farmacocinetica non è stata studiata in pazienti con punteggio di Child-Pugh  $>7$  (compromissione della funzionalità epatica grave).

#### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina 10-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC del rizatriptan non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani dopo somministrazione della compressa. In pazienti in emodialisi (*clearance* della creatinina  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 della funzionalità renale di qualsiasi grado è stata simile a quella di soggetti sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici indicano l'assenza di rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità potenziale, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Aspartame (E 951)

Polvere di menta (olio di menta, olio di menta privo di terpeni, eucaliptolo, mentone, isomentone, acetato di metile, mentolo)

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Rizatriptan Zentiva Italia è fornito in blister PA/Al/PVC-Alluminio

Confezioni da 2, 3, 6, 12 o 18 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Zentiva Italia S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/b – 20158 Milano

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

2 compresse orodispersibili AIC n. 041634015

3 compresse orodispersibili AIC n. 041634027

6 compresse orodispersibili AIC n. 041634039

12 compresse orodispersibili AIC n. 041634041

18 compresse orodispersibili AIC n. 041634054

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

Data di prima autorizzazione: 13/02/2013

Rinnovo: 31/05/2014

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