

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rizatriptan Zentiva 5 mg compresse
Rizatriptan Zentiva 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rizatriptan Zentiva 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di rizatriptan (come rizatriptan benzoato).
Eccipienti: lattosio 49,3 mg.

Rizatriptan Zentiva 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 10 mg di rizatriptan (come rizatriptan benzoato).
Eccipienti: lattosio 98,6 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Rizatriptan Zentiva 5 mg compresse

Compressa di colore bianco-biancastro, oblunga, biconvessa, lunga circa 8,8 mm e larga circa 4,4 mm.

Rizatriptan Zentiva 10 mg compresse

Compressa di colore bianco-biancastro, oblunga, biconvessa, con una linea di frattura su un lato, lunga circa 11,1 mm e larga circa 5,6 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici, con o senza aura negli adulti.
Rizatriptan non deve essere usato per la profilassi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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; nelle 24 ore non devono essere assunte più di 2 dosi.

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

Pazienti pediatrici

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 è stata ancora accertata.

I dati disponibili al momento sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione su una posologia.

Pazienti oltre 65 anni di età

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

Generale

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido.

Effetti 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 paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al rizatriptan o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).
- Rizatriptan è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo.
- Rizatriptan è controindicato in pazienti con un 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 documentata), 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_{1B/1D} (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 basilare o emiplegica.

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

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

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT_{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, 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 5HT₁ 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 con vasospasmo coronarico. In rari casi, con l'uso degli agonisti dei recettori 5HT_{1B/1D}, compreso rizatriptan, sono stati segnalati ischemia o infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).

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

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.

Rizatriptan Zentiva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o 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 possibile interazione (vedere paragrafo 4.5).

Cefalea da uso eccessivo di medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, si deve consultare il medico e si deve 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ergotamina, derivati dell'ergotamina (inclusa la metisergide), altri agonisti dei recettori 5 HT_{1B/1D}: 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_{1B/1D} (per es.: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia di attendere almeno 6 ore dalla somministrazione di rizatriptan prima di assumere preparati contenenti ergotamina (ad es. ergotamina, diidro-ergotamina o metisergide).

Si consiglia di 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).

Inibitori delle monoaminossidasi:

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

Beta-bloccanti:

Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due principi attivi, 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 (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).

La sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) è stata segnalata in seguito a somministrazione concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Queste reazioni possono essere di grado severo. Nel caso in cui il trattamento concomitante con rizatriptan ed un SSRI o un SNRI sia clinicamente giustificato, si consiglia una appropriata osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento, all'incremento della dose o con l'aggiunta di un altro farmaco serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum):

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

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 potenzialità di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità umana non sono stati investigati. 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).

Uso in 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.

Uso durante l'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 al seno. L'esposizione dei neonati deve essere minimizzata evitando l'allattamento per le 24 ore successive al trattamento.

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

L'emicrania o il trattamento con rizatriptan possono causare sonnolenza in alcuni pazienti. In alcuni pazienti in terapia con rizatriptan sono stati segnalati 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 è stato valutato in 8630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiri, sonnolenza e astenia/affaticamento. La tabella seguente riassume le reazioni avverse di rizatriptan raggruppate in base alla terminologia MedDRA indicando la loro frequenza: 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).

MedDRA - Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.
Disturbi psichiatrici	Non comune	disorientamento, insonnia, nervosismo.
Patologie del sistema nervoso	Comune	capogiri, sonnolenza, parestesie, cefalea, ipoestesia, diminuzione dell'acutezza mentale, tremore.
	Non comune	atassia, vertigini, disgeusia/alterazione del gusto.
	Raro	sincope.
	Non nota	convulsioni, sindrome da serotonina.
Patologie dell'occhio	Non comune	visione offuscata.
Patologie cardiache	Comune	palpitazioni, tachicardia.
	Non comune	aritmia, anomalie dell'ECG.
	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	Comune	vampate di calore.
	Non comune	ipertensione.
	Non nota	ischemia vascolare periferica.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	disturbi faringei, dispnea.
	Raro	sibilo respiratorio.
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea, secchezza delle fauci, vomito, diarrea.
	Non comune	sete, dispepsia.
	Non nota	colite ischemica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	arrossamento, sudorazione.
	Non comune	prurito, orticaria, angioedema (per es. edema del volto, gonfiore della lingua, edema della faringe) (per l'angioedema, vedere anche paragrafo 4.4), eruzione cutanea.
	Non nota	necrolisi epidermica tossica.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	pesantezza locale.
	Non comune:	dolore cervicale, irrigidimento locale, rigidità, debolezza muscolare, dolore al viso, mialgia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i>	astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

Nel caso si sospetti un sovradosaggio di rizatriptan, 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, preparati antiemicrania, agonisti selettivi dei recettori della serotonina (5HT₁).

Codice ATC: N02C C04

Meccanismo d'azione:

Rizatriptan si lega selettivamente con elevata affinità ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} umani ed ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, a livello dei recettori α_1 , α_2 - o β -adrenergici, D₁, D₂, dopaminergici, H₁ istaminici, muscarinici o delle benzodiazepine.

L'attività terapeutica 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 sulle fibre sensitive del trigemino che le 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 sensibili ed una ridotta trasmissione centrale del segnale doloroso trigeminale.

Effetti farmacodinamici

Adulti

L'efficacia di rizatriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata dimostrata in quattro studi multicentrici, controllati verso 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 od assente) 2 ore dopo il trattamento erano 67-77% con la compressa da 10 mg, 60-63% con la compressa da 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 la disabilità funzionale e attenuato la nausea, la fotofobia, 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 3 giorni prima o dopo l'inizio del ciclo mestruale.

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia di rizatriptan liofilizzati orali in pazienti pediatrici (da 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 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 liofilizzati orali 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 rizatriptan liofilizzati orali da 5 e 10 mg, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (39,8% verso 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}) sono raggiunti in circa 1-1,5 ore (T_{max}). La somministrazione orale di una compressa con una colazione ricca di grassi non ha effetto sul grado di assorbimento del 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 in 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 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 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 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 principio attivo giorno dopo giorno.

Caratteristiche dei pazienti

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.

Pazienti pediatrici: Uno studio di farmacocinetica del rizatriptan (formulazione in liofilizzati orali) è stato condotto in pazienti pediatrici emicranici da 6 a 17 anni di età. Le esposizioni medie dopo somministrazione di una dose singola di 5 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti pediatrici di peso compreso tra 20-39 kg o di 10 mg di rizatriptan liofilizzati orali a pazienti pediatrici di peso ≥ 40 Kg sono

state rispettivamente del 15% inferiore e del 17% superiore rispetto alla esposizione osservata dopo somministrazione di una dose singola di 10 mg di rizatriptan liofilizzati orali 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 moderata compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 7). La farmacocinetica non è stata studiata in pazienti con punteggio di Child-Pugh >7 (grave compromissione epatica).

Compromissione renale: In pazienti con compromissione renale (*clearance* della creatinina 10-60 ml/min/1,73m²), 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/1,73m²), l'AUC del rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzione renale normale. La concentrazione plasmatica massima del rizatriptan in pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata simile a quella di soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Sodio amido glicolato A
Silice colloidale anidra
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/Alluminio

Confezione: 1; 2; 3; 6; 12; 18 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da 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

Rizatriptan Zentiva 5 mg compresse

1 compressa	AIC n. 042064016
2 compresse	AIC n. 042064028
3 compresse	AIC n. 042064030
6 compresse	AIC n. 042064042
12 compresse	AIC n. 042064055
18 compresse	AIC n. 042064067

Rizatriptan Zentiva 10 mg compresse

1 compressa	AIC n. 042064079
2 compresse	AIC n. 042064081
3 compresse	AIC n. 042064093
6 compresse	AIC n. 042064105
12 compresse	AIC n. 042064117
18 compresse	AIC n. 042064129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 186/2013 del 13/02/ 2013 - Gazzetta Ufficiale n. 51 del 01/03/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO