



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RIZATRIPTAN DOC 5 mg compresse orodispersibili
RIZATRIPTAN DOC 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RIZATRIPTAN DOC 5 mg compressa orodispersibile
Ogni compressa contiene 7,265 mg di rizatriptan benzoato corrispondente a 5.0 mg di rizatriptan.
Eccipiente con effetti noti: aspartame 1.45 mg
RIZATRIPTAN DOC 10 mg compressa orodispersibile
Ogni compressa contiene 14,53 mg di rizatriptan benzoato corrispondente a 10.0 mg di rizatriptan.
Eccipiente con effetti noti: aspartame 2.90 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Le compresse orodispersibili da 5 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, 7.1 ± 0.1 mm di dimensioni e 2.4 ± 0.2 mm di spessore.

Le compresse orodispersibili da 10 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato, dimensioni 10.0 ± 0.1 mm e spessore 2.9 ± 0.2 mm. Le compresse orodispersibili non sono divisibili in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura.
RIZATRIPTAN DOC non deve essere impiegato per la profilassi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 ulteriore dose. Osservare i limiti di dosaggio summenzionati.

- *In caso di mancato effetto:* negli studi controllati non è stata esaminata l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, quando una dose iniziale è inefficace. Quindi, se un paziente non risponde alla prima dose, non deve essere assunta una seconda dose per il medesimo attacco.

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

Alcuni pazienti devono ricevere la dose più bassa (5 mg) di rizatriptan, 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 di età superiore ai 65 anni

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di RIZATRIPTAN DOC Generici nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite.

I dati disponibili al momento sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non è possibile effettuare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Le compresse orodispersibili di RIZATRIPTAN DOC non richiedono liquidi per l'assunzione. Le compresse orodispersibili da 10 mg non sono divisibili.

La compressa orodispersibile può essere impiegata quando non siano disponibili liquidi o per evitare la nausea e il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse insieme a liquidi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al rizatriptan o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoamminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).

- Rizatriptan è controindicato in pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo.
- Rizatriptan 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 accertata), 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

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

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

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

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT_{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 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 riportati 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).

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

La sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) è stata segnalata in seguito al 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 serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

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

In pazienti trattati con triptani, fra i quali rizatriptan, può verificarsi angioedema (per es. edema del volto, gonfiore della lingua ed edema faringeo). In caso 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 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 medicinali (MOH)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. In caso si verifichi o si sospetti questa evenienza, si deve ottenere un parere medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di medicinali 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 DOC compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina.

La fenilalanina può nuocere ai soggetti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ergotamina, derivati dell'ergotamina (inclusa la metisergide), altri agonisti del recettore 5 HT_{1B/1D}: a causa di un effetto additivo, l'uso concomitante di rizatriptan e di ergotamina, 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).

Inibitori delle monoaminossidasi: il rizatriptan è metabolizzato principalmente tramite la monoaminossidasi tipo A (MAO-A). Le concentrazioni plasmatiche del rizatriptan e del suo metabolita attivo N-monodesmetile venivano incrementate dalla somministrazione contemporanea di un inibitore della MAO-A selettivo e reversibile. Con inibitori delle MAO non selettivi, reversibili (per es.: linezolid) e irreversibili sono previsti effetti simili o maggiori. A causa del rischio di

vasocostrizione delle arterie coronarie e di episodi ipertensivi, la somministrazione di rizatriptan a pazienti che assumono inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e sindrome da serotonina: vi sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) dopo l'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed 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 postnatale.

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

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. 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

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 è stato anche riportato capogiro. I pazienti perciò devono valutare la loro capacità di svolgere attività complesse durante gli attacchi emicranici e dopo la somministrazione di rizatriptan.

4.8 Effetti indesiderati

Rizatriptan (in compresse e in compresse orodispersibili) è stato valutato in 8630 pazienti adulti fino ad un anno in studi clinici controllati. Gli effetti indesiderati più comuni valutati negli studi clinici sono stati capogiro, sonnolenza e astenia/faticabilità. I seguenti effetti indesiderati sono stati valutati negli studi clinici e/o riportati nell'esperienza post-marketing:

[Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Molto rari ($\leq 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: disorientamento, insonnia, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso

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

Non comuni: atassia, vertigini, disgeusia/alterazione del gusto.

Rari: sincope.

Non nota: convulsioni, sindrome da serotonina.

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata.

Patologie cardiache

Comuni: palpitazioni, tachicardia.

Non comuni: aritmia, anomalie dell'ECG.

Rari: accidente cerebrovascolare (la maggior parte di queste reazioni avverse sono state segnalate in pazienti con fattori di rischio predittivi di coronaropatia), 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 coronaropatia).

Patologie vascolari

Comuni: vampate di calore/vampate

Non comuni: ipertensione.

Non nota: ischemia vascolare periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: disturbi faringei, dispnea.

Rari: respiro ansimante

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, bocca secca, vomito, diarrea.

Non comuni: sete, dispepsia.

Non nota: colite ischemica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: arrossamento, sudorazione.

Non comuni: 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

Comuni: sensazione locale di pesantezza

Non comuni: dolore al collo, irrigidimento locale, rigidità, debolezza muscolare, dolore al viso, mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiemicrania, 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 ed ha scarso o nullo effetto o attività farmacologica a livello dei recettori 5-HT₂, 5-HT₃, a livello dei recettori alfa₁-, alfa₂- o beta-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 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 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 due studi multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, che avevano un disegno simile agli studi su rizatriptan compresse. In uno studio (n=311), a due ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi in pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili sono state approssimativamente del 66% per rizatriptan 5 mg e

10 mg, rispetto al 47% del placebo. In uno studio più ampio (n=547), a due ore dalla somministrazione, le percentuali di sollievo dai sintomi sono state del 59% nei pazienti trattati con rizatriptan compresse orodispersibili da 5 mg e del 74% con il 10 mg, rispetto al 28% del gruppo placebo rizatriptan compresse orodispersibili ha anche attenuato la disabilità, la nausea, la fotofobia e la fonofobia che accompagnano gli episodi emicranici. In uno dei due studi clinici effettuati per la dose di 10 mg è stato osservato un effetto significativo sul sollievo dal dolore già 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere al paragrafo 5.2 Assorbimento).

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

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

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'efficacia di rizatriptan liofilizzato orale in pazienti pediatriche (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 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% verso 30,4%, p=0,269).

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 il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

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 1,6-2,5 ore (T_{max}). Il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan come compressa orodispersibile è ritardato 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 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 monoaminoossidasi-A (MAO-A) nel metabolita acido indolacetico, che è farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma l'N-monodesmetil-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT_{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 dei pazienti

I dati seguenti si basano su studi effettuati con la formulazione compresse orali.

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

Sesso: Negli uomini rispetto alle donne, l'AUC del rizatriptan (10 mg somministrati per 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.

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 (grave compromissione della funzionalità epatica).

Compromissione della funzionalità renale: In pazienti con compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina 10-60 ml/min/1,73 m²), 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 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 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.

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido di mais, silice colloidale anidra, aspartame (E951), polvere di menta (costituita da: 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

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

RIZATRIPTAN DOC è commercializzato in blister in PA/AL/PVC/Alluminio.

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041202019 - 5 mg compresse orodispersibili - 2 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202021 - 5 mg compresse orodispersibili - 3 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202033 - 5 mg compresse orodispersibili - 6 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202045 - 5 mg compresse orodispersibili - 12 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202058 - 5 mg compresse orodispersibili - 18 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202060 - 10 mg compresse orodispersibili - 2 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202072 - 10 mg compresse orodispersibili - 3 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

041202084 - 10 mg compresse orodispersibili - 6 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
041202096 - 10 mg compresse orodispersibili - 12 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
041202108 - 10 mg compresse orodispersibili - 18 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013/Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2015