

Maxalt RPD^{®†} 10
rizatriptan, MSD

5 mg - 10 mg liofilizzato orale

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAXALT RPD 5 mg liofilizzato orale

MAXALT RPD 10 mg liofilizzato orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MAXALT 5 mg liofilizzato orale

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

Eccipiente(i) con effetti noti

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

MAXALT 10 mg liofilizzato orale

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

Eccipiente(i) con effetti noti

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Liofilizzato orale

MAXALT 5 mg liofilizzato orale

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

MAXALT 10 mg liofilizzato orale

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

MAXALT liofilizzato orale non deve essere usato per la profilassi.

MAXALT liofilizzato orale può essere assunto senza liquidi.

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

MAXALT è disponibile anche come formulazione in compresse.

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

Posologia

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

La dose raccomandata è di 10 mg.

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni)

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

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

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione contemporanea di inibitori delle monoamminossidasi (MAO) o l'uso entro le 2 settimane dalla sospensione della terapia con inibitori delle MAO (vedere paragrafo 4.5).

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

MAXALT liofilizzato orale è controindicato in pazienti con anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ACV) o attacco ischemico transitorio (TIA).

Iperensione moderatamente severa o severa, o ipertensione lieve non trattata.

Coronaropatia accertata, inclusa cardiopatia ischemica (angina pectoris, anamnesi di infarto del miocardio, o ischemia silente documentata), segni e sintomi di cardiopatia ischemica, o angina di Prinzmetal.

Malattia vascolare periferica.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT_{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 di cardiopatia coronarica (CAD) [ad es., pazienti con ipertensione, diabete mellito, fumatori o coloro che fanno uso di terapia nicotinic sostitutiva, uomini di età superiore a 40 anni, donne in età postmenopausale, pazienti con blocco di branca e coloro con una importante anamnesi familiare di CAD]. Le valutazioni cardiologiche possono non identificare tutti i pazienti con patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati seri eventi cardiaci in pazienti senza una cardiopatia di base dopo somministrazione di agonisti dei recettori 5-HT₁. I pazienti con CAD accertata non devono essere trattati con MAXALT liofilizzato orale (vedere paragrafo 4.3).

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

Altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D} (ad es., il sumatriptan) non devono essere usati contemporaneamente con MAXALT liofilizzato orale (vedere anche paragrafo 4.5). È opportuno attendere almeno 6 ore dall'uso di rizatriptan prima di somministrare farmaci ergotamino-simili (ad es., ergotamina, diidroergotamina o metisergide). Prima che sia somministrato il rizatriptan devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di una preparazione contenente ergotamina. Sebbene in uno studio di farmacologia clinica su 16 soggetti maschi sani trattati con rizatriptan per os 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 a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con rizatriptan e un SSRI o un SNRI è giustificato dal punto di vista clinico, si consiglia di tenere il paziente sotto appropriata osservazione, in particolare durante la fase iniziale del trattamento, in caso di aumento del dosaggio, o nel caso venga aggiunto alla terapia un altro medicinale serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Aspartame

MAXALT liofilizzato orale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Ciascun liofilizzato orale da 5 mg contiene 1,88 mg di aspartame, equivalente a 1,1 mg di fenilalanina. Ciascun liofilizzato orale da 10 mg contiene 3,75 mg di aspartame, equivalente a 2,1 mg di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria. Quando il rizatriptan è somministrato a pazienti in terapia con substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenzialità di interazione (vedere paragrafo 4.5).

Cefalea da uso eccessivo di farmaci

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ergotamina, ergot derivati (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, di ergot derivati (inclusa la metisergide), o di altri agonisti del recettore 5-HT_{1B/1D} (ad es., sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) aumenta il rischio di vasocostrizione delle arterie coronarie e di effetti ipertensivi. Questa associazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

Beta-bloccanti: le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan possono essere aumentate dalla contemporanea somministrazione di propranololo. Questo incremento è per lo più dovuto all'interazione nel metabolismo di primo passaggio tra i due farmaci, poiché la MAO-A ha un ruolo nel metabolismo sia di rizatriptan che di propranololo. Questa interazione porta ad un incremento medio dell'AUC e della C_{max} del 70-80%. In pazienti in terapia con propranololo, deve essere usata la dose da 5 mg di MAXALT liofilizzato orale (vedere paragrafo 4.2).

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

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) e sindrome da serotonina: ci sono state segnalazioni di pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (inclusi alterazione dello status psichico, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) 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 inibisce il citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). Non sono disponibili dati sull'interazione clinica. Quando il rizatriptan è somministrato a pazienti che assumono substrati del CYP 2D6, deve essere considerata la potenziale interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazione di ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattoide.

Disturbi psichiatrici:

Comune: insonnia.

Non comune: disorientamento, nervosismo.

Patologie del sistema nervoso:

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

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

Non nota: crisi convulsive, sindrome da serotonina.

Patologie dell'occhio:

Non comune: visione annebbiata.

Patologie cardiache:

Comune: palpitazioni.

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

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

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

Patologie vascolari:

Non comune: ipertensione, vampate di calore.

Non nota: ischemia vascolare periferica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: disturbi faringei.

Non comune: dispnea.

Raro: sibilo respiratorio.

Patologie gastrointestinali:

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

Non comune: sete.

Non nota: colite ischemica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: arrossamento.

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

Non nota: necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: pesantezza locale, dolore cervicale, rigidità.

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia/affaticamento, dolore addominale o toracico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiemicrania, agonisti selettivi della serotonina (5-HT₁), codice ATC: N02C C04

Meccanismo d'azione: agonisti selettivi (5HT_{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 α_1 -, α_2 - o β -adrenergici, D₁, D₂, dopaminergici, H₁ istaminici, muscarinici o a livello delle benzodiazepine.

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

Effetti farmacodinamici

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti (12-17 anni di età)

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

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

Bambini (6-11 anni di età)

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rizatriptan viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale media del liofilizzato orale è approssimativamente del 40-45%, e i valori medi delle concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) vengono raggiunti in circa 1,58 ore (T_{max}). Il tempo per

il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima dopo somministrazione di rizatriptan come liofilizzato orale è ritardata di 30-60 minuti rispetto alla compressa.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La via primaria del metabolismo di rizatriptan è la deaminazione ossidativa da parte della monoamminossidasi-A (MAO-A) nel metabolita acido indolacetico, che è farmacologicamente inattivo. In misura minore si forma l'N-monodesmetil-rizatriptan, un metabolita con attività simile a quella del composto progenitore a livello dei recettori 5-HT_{1B/1D}, ma che non contribuisce significativamente all'attività farmacodinamica di rizatriptan. Le concentrazioni plasmatiche del N-monodesmetil-rizatriptan sono approssimativamente il 14% di quelle del composto progenitore ed è eliminato in simile quantità. Altri metaboliti minori comprendono l'N-ossido, il composto 6-idrossilato e la forma coniugata con il solfato del metabolita 6-idrossilato. Nessuno di questi metaboliti minori è farmacologicamente attivo. Dopo somministrazione orale di rizatriptan marcato con 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 di rizatriptan in uomini e donne è in media di 2-3 ore. La *clearance* plasmatica di rizatriptan è in media circa 1000-1500 mL/min negli uomini e circa 900-1100 mL/min nelle donne; circa il 20-30% 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, circa il 14% di una dose orale è escreto con le urine come rizatriptan immodificato mentre il 51% è escreto come metabolita acido indolacetico. Non più dell'1% è escreto con le urine come il metabolita N-monodesmetilato attivo.

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

Caratteristiche dei pazienti

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

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

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

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

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

Compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6): dopo somministrazione orale di compresse in pazienti con danno epatico causato da lieve cirrosi epatica alcolica, le concentrazioni plasmatiche di rizatriptan sono risultate simili a quelle osservate in soggetti giovani di ambo i sessi. Un incremento significativo dell'AUC (50%) e della C_{max} (25%) è stato osservato in pazienti con danno epatico moderato (punteggio di Child-Pugh 7). La farmacocinetica non è stata studiata in pazienti con punteggio di Child-Pugh >7 (danno epatico severo).

Compromissione renale: in pazienti con compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina 10-60 mL/min/1,73m²), l'AUC di rizatriptan dopo la somministrazione di compresse non è stata significativamente differente da quella osservata nei soggetti sani. In pazienti in emodialisi (*clearance* della creatinina <10 mL/min/1,73m²) l'AUC di rizatriptan è stata approssimativamente maggiore del 44% rispetto a quella osservata in pazienti con funzione renale normale. La concentrazione plasmatica massima di rizatriptan in pazienti con compromissione renale di qualsiasi grado è stata simile a quella di soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo, sicurezza farmacologica, nonché di farmacocinetica e metabolismo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/PVDC con 1 liofilizzato orale contenuto in una bustina di alluminio. Confezioni da 2, 3, 6, 12 o 18 liofilizzati orali. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma

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

"RPD" 3 liofilizzati orali 5 mg	n. 034115079
"RPD" 6 liofilizzati orali 5 mg	n. 034115081
"RPD" 12 liofilizzati orali 5 mg	n. 034115093
"RPD" 3 liofilizzati orali 10 mg	n. 034115105
"RPD" 6 liofilizzati orali 10 mg	n. 034115117
"RPD" 12 liofilizzati orali 10 mg	n. 034115129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 1999

Data del rinnovo più recente: 12 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Maxalt RPD^{®†} 10

rizatriptan, MSD



www.msdsalute.it
www.msd-italia.it

Medicinale soggetto a prescrizione medica RR

Classe A

RPD10 3 liofilizzati orali €10,78

RPD10 6 liofilizzati orali €18,16

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.