

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RIZATRIPTAN TECNIGEN**

(Rizatriptan)

**Tecnigen**

**Numero di AIC: 043091**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Rizatriptan Tecnigen. Esso spiega come Rizatriptan Tecnigen è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Rizatriptan Tecnigen.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Rizatriptan Tecnigen i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Rizatriptan Tecnigen e a cosa serve?**

Rizatriptan Tecnigen è un medicinale contenente il principio attivo rizatriptan ed è disponibile in compresse orodispersibili contenenti 10 mg di principio attivo.

Rizatriptan Tecnigen è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Maxalt, che è stato autorizzato con procedura decentrata con l’Olanda come stato di riferimento ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Maxalt.

Rizatriptan Tecnigen si usa per il trattamento della fase di cefalea degli attacchi emicranici negli adulti.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Rizatriptan Tecnigen?**

Rizatriptan Tecnigen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata è di una compressa da 10 mg al giorno; se necessario, è possibile assumere fino a un massimo di 20 mg al giorno in due dosi da 10 mg distanziate tra loro di almeno 2 ore.

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato le dosi possono essere più basse.

Le compresse possono essere assunte con po’ di acqua o altro liquido, oppure possono essere sciolte in bocca nelle situazioni in cui non sono disponibili liquidi o per evitare la nausea e il vomito che possono accompagnare l'ingestione delle compresse con del liquido.

**3) COME FUNZIONA Rizatriptan Tecnigen?**

Rizatriptan Tecnigen, il cui codice ATC è N02CC04, contiene il principio attivo rizatriptan che appartiene a una classe di medicinali noti come agonisti selettivi del recettore della serotonina e agisce riducendo il gonfiore dei vasi sanguigni intorno al cervello che è la causa del dolore di un attacco di emicrania.

**4) COME È STATO STUDIATO Rizatriptan Tecnigen?**

Poiché Rizatriptan Tecnigen è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Maxalt. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Rizatriptan Tecnigen?**

Rizatriptan Tecnigen è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Rizatriptan Tecnigen E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 19-21 gennaio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Maxalt, i benefici di Rizatriptan Tecnigen sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Rizatriptan Tecnigen?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Rizatriptan Tecnigen.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Rizatriptan Tecnigen**

Il 20 maggio 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Rizatriptan Tecnigen.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Rizatriptan Tecnigen si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 09.07.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Tecnigen l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Rizatriptan Tecnigen il 20 maggio 2015.

Rizatriptan Tecnigen può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Rizatriptan Tecnigen è un medicinale generico contenente il principio attivo rizatriptan presente nel medicinale di riferimento Maxalt, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Rizatriptan Tecnigen, il cui codice ATC è N02CC04, contiene il principio attivo rizatriptan che è un agonista selettivo della serotonina (5HT1) con attività analgesica antiemicrania.

L'attività terapeutica del rizatriptan nel trattamento della cefalalgia emicranica può essere attribuita al suo effetto agonista a livello dei recettori 5-HT1B e 5-HT1D 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-HT1B e 5-HT1D 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.

Rizatriptan Tecnigen è indicato negli adulti nel trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura negli adulti.

Poiché Rizatriptan Tecnigen contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Maxalt è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Rizatriptan Tecnigen e quelli del medicinale di riferimento Maxalt.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Rizatriptan Tecnigen contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO RIZATRIPTAN BENZOATO**

Nome chimico: *N,N*-dimethyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-indole-3-ethanamine monobenzoate

Struttura:



Formula molecolare: C18H20F1N3O4

Peso molecolare: 269.345 g/mol

# CAS: [145202-66-0]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua, poco solubile in etanolo, leggermente solubile in cloruro di metilene

Polimorfismo: rizatriprtan benzoato mostra polimorfismo.

Il principio attivo rizatriptan non è presente in Farmacopea Europea; il produttore di principio attivo ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da una doppia busta di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Rizatriptan Tecnigen è disponibile in compresse orodispersibili contenenti 10 mg di rizatriptan.

Gli eccipienti sono i seguenti: Lattosio monoidrato, Cellulosamicrocristallina, Silicato di calcio, Crospovidone, Aspartame, Aroma di menta piperita, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di silicato di calcio (conforme alla Farmacopea USA - USP) e di aroma di menta piperita, le cui specifiche sono state adeguatamente definite dal produttore.

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Maxalt.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Rizatriptan Tecnigen è confezionato in blister di alluminio/alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Rizatriptan Tecnigen è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Rizatriptan Tecnigen dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Rizatriptan Tecnigen contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Maxalt è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Rizatriptan Tecnigen è utilizzato nel trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura negli adulti.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di rizatriptan è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rizatriptan è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Rizatriptan Tecnigen contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Maxalt autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Rizatriptan Tecnigen e quelli del medicinale di riferimento Maxalt.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 40 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, le compresse orodispersibili del medicinale test e il liofilizzato orale del medicinale di riferimento erano posti sulla lingua e lasciati sciogliere senza deglutire. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmaxe AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

40 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 39 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio,venivano riscontrati 23 eventi avversi, di cui solo 10 giudicati possibilmente correlati con le formulazioni in studio, ed erano tutti di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RIZATRIPTAN** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 100,51 | 97,05 – 104,09 |
| **Cmax** | 100,78 | 92,11 – 110,25 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Rizatriptan Tecnigen è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Rizatriptan Tecnigen.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Interazione con farmaci Beta-bloccanti  Utilizzo in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata.  Interazione con farmaci inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO)  Eventi Cardiovascolari  Rischio di angioedema  Mal di testa dovuto ad un uso eccessivo del medicinale  Sindrome serotoninergica  Effetti sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari |
| Rischi importanti potenziali | Uso in gravidanza e allattamento  Sovradosaggio |
| Informazioni mancanti | Utilizzo in pazienti con meno di 18 anni di età  Utilizzo in pazienti con più di 65 anni di età. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Rizatriptan Tecnigen sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Rizatriptan Tecnigen è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Rizatriptan Tecnigen è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Rizatriptan Tecnigen e il medicinale di riferimento Maxalt sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).