

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptán Teva 10 mg comprimidos bucodispersables EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 14,53 mg de rizatriptán benzoato (correspondiente a 10 mg de rizatriptán).

Sustancia con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 4,5 mg de benzoato (como rizatriptán benzoato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 2,0 mg de aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 110,20 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Los comprimidos bucodispersables de 10 mg son comprimidos blancos a blanquecinos, redondos, lisos, con bordes biselados, grabados con 'IZ' en un lado y '10' en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña, con o sin aura en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Rizatriptán Teva no debe utilizarse profilácticamente.

Adultos de 18 años de edad y pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es de 10 mg.

Nuevas administraciones: Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de dos horas; en el período de 24 horas no deben tomarse más de dos dosis.

- *para la recurrencia de la cefalea en las 24 horas:* Si la cefalea reaparece después del alivio de la crisis inicial, puede tomarse una nueva dosis. Deben respetarse los límites de administración indicados anteriormente.
- *después de la falta de respuesta:* La eficacia de una segunda dosis para el tratamiento de la misma crisis, cuando la dosis inicial es ineficaz, no ha sido estudiada en los estudios controlados. Por consiguiente, si un paciente no responde a la primera dosis, no debe tomarse una segunda dosis para la misma crisis.

Los estudios clínicos muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de una crisis, probablemente, todavía pueden responder al tratamiento de crisis posteriores.

Algunos pacientes deben recibir la dosis más baja (5 mg) de Rizatriptán, en particular los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes en tratamiento con propranolol. La administración de rizatriptán debe separarse al menos dos horas de la administración de propranolol. (ver sección 4.5).
- pacientes con insuficiencia renal leve o moderada,
- pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de dos horas; en el período de 24 horas no deben administrarse más de dos dosis.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

La seguridad y eficacia de Rizatriptán Teva en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no ha sido todavía establecida.

Actualmente los datos disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación en la posología.

Personas de edad avanzada

La seguridad y eficacia de rizatriptán en pacientes de más de 65 años no se han evaluado sistemáticamente.

Forma de administración

Vía oral.

Rizatriptán Teva comprimidos bucodispersables no necesitan ser ingeridos con un líquido.

El comprimido bucodispersable está envasado en un blíster de aluminio. Debe indicarse a los pacientes que no retiren el comprimido bucodispersable del blíster hasta justo antes de la administración. Deberá entonces quitarse el comprimido bucodispersable del blíster de aluminio con las manos secas y depositarlo en la lengua, donde se disolverá y se tragará con la saliva.

El comprimido bucodispersable puede utilizarse en situaciones en las que no se dispone de líquidos, o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, enumerados en la sección 6.1.

Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o utilización dentro de las dos semanas siguientes a la supresión del tratamiento con inhibidores de la MAO. (ver sección 4.5).

Rizatriptán Teva está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

Rizatriptán Teva está contraindicado en pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un ataque isquémico transitorio (AIT).

Hipertensión moderadamente grave o grave, o hipertensión leve no tratada.

Enfermedad arterial coronaria establecida, como cardiopatía isquémica (angina de pecho, historia de infarto de miocardio o isquemia silente documentada), signos y síntomas de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal.

Enfermedad vascular periférica.

Uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (entre ellos la metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}. (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rizatriptán Teva sólo debe administrarse a pacientes en los que se haya establecido un claro diagnóstico de migraña. Rizatriptán Teva no debe administrarse a pacientes con migraña basilar o hemipléjica.

Rizatriptán Teva no debe utilizarse para el tratamiento de cefaleas “atípicas”, es decir, las que puedan asociarse con afecciones médicas potencialmente graves (p. ej. ACV, rotura de aneurisma) en las que la constricción cerebrovascular podría ser nociva.

Rizatriptán puede asociarse con síntomas transitorios que incluyen tensión y dolor torácico, los cuales pueden ser intensos e implicar a la garganta (ver sección 4.8). Cuando estos síntomas se piensa que indican cardiopatía isquémica, no deben tomarse más dosis y se debe llevar a cabo una evaluación adecuada.

Como en el caso de otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, rizatriptán no debe administrarse, sin una evaluación previa, en pacientes que es probable que padezcan una enfermedad cardíaca no identificada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) [p. ej. enfermos con hipertensión, diabéticos, fumadores o usuarios de tratamientos sustitutivos de nicotina, varones de más de 40 años de edad, mujeres posmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y los que tienen una historia familiar importante de EC]. Las evaluaciones cardíacas pueden no identificar todos los pacientes que tienen enfermedad cardíaca y, en casos muy raros, se han producido eventos cardíacos serios en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se les han administrado agonistas 5-HT₁. Los pacientes en los que la EC esté establecida no deben ser tratados con Rizatriptán Teva. (ver sección 4.3).

Los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} se han asociado con vasoespasmio coronario. En casos raros, se ha comunicado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} incluyendo rizatriptán (ver sección 4.8).

No deben utilizarse otros agonistas 5-HT_{1B/1D} (p. ej. sumatriptán) concomitantemente con Rizatriptán Teva (ver sección 4.5).

Se recomienda esperar al menos seis horas después del uso de rizatriptán antes de la administración de medicamentos de tipo ergotamina (p.ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisergida). Después de la administración de una preparación con ergotamina deben transcurrir al menos 24 horas antes de administrarse rizatriptán. Aunque no se observaron efectos vasospásticos aditivos en un estudio de farmacología clínica en el que 16 varones sanos recibieron rizatriptán oral y ergotamina parenteral, estos efectos aditivos son teóricamente posibles, (ver sección 4.3).

Se ha comunicado síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento de triptanos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estas reacciones pueden ser graves. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de rizatriptán y un ISRS o un IRSN, se recomienda la atenta observación del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con incrementos de dosis o con la adición de otra medicación serotoninérgica (ver sección 4.5).

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanos (agonistas 5-HT_{1B/1D}) y plantas medicinales que contengan hipérico (Hierba de San Juan) (*Hypericum*

perforatum).

Se puede producir angioedema (p.ej. edema facial, hinchazón de la lengua y edema faríngeo) en pacientes tratados con triptanos, entre ellos rizatriptán. Si se produce angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente debe someterse a supervisión médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente y sustituirse por un fármaco que pertenezca a otra clase de medicamentos.

Debe considerarse la posibilidad de interacción al administrar rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6. (Ver sección 4.5).

Cefaleas por abuso de medicación (CAM)

El uso prolongado de cualquier analgésico para tratar las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, debe obtenerse consejo médico y debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de cefaleas por abuso de medicación debe sospecharse en pacientes con cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o por) el uso regular de medicamentos para la cefalea.

Sustancia

Benzoato

Este medicamento contiene 4,5 mg de benzoato (como rizatriptán benzoato) por cada comprimido bucodispersable.

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aspartamo (E951)

El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido bucodispersable; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida), otros agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D}

Debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} (p. ej., sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) aumenta el riesgo de vasoconstricción de la arteria coronaria y de efectos hipertensivos. Esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3).

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Rizatriptán es metabolizado principalmente por la vía del subtipo ‘A’ de la monoaminoxidasa (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil aumentaron por la administración simultánea de un inhibidor reversible selectivo de la MAO. Se esperan efectos análogos o mayores con inhibidores de la MAO no selectivos, reversibles (p. ej., linezolid) e irreversibles. Debido a un riesgo de vasoconstricción de la arteria coronaria y de crisis hipertensivas, la administración de Rizatriptán Teva a pacientes que toman inhibidores de la MAO está contraindicada. (ver sección 4.3).

Betabloqueantes

Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán pueden aumentarse por la administración simultánea de propranolol. Este aumento se debe, con gran probabilidad, a la interacción metabólica de primer paso entre los dos fármacos, ya que MAO-A desempeña un papel en el metabolismo tanto de rizatriptán como de propranolol. Esta interacción conduce a un aumento medio del AUC y de la C_{max} del 70-80 %. En los pacientes tratados con propranolol, debe emplearse la dosis de 5 mg de Rizatriptán Teva. (ver sección 4.2).

En un estudio de interacción farmacológica, nadolol y metoprolol no alteraron las concentraciones plasmáticas de rizatriptán.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)/ Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) y Síndrome Serotoninérgico

Ha habido comunicaciones describiendo pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de triptanos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver sección 4.4).

Los estudios *in vitro* indican que rizatriptán inhibe la enzima citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). No se dispone de datos de interacción clínica. Debe considerarse la posibilidad de interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han investigado los efectos sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales sólo muestran efectos mínimos sobre la fertilidad en concentraciones plasmáticas muy superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos (más de 500 veces).

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del rizatriptán para su uso durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos con dosis superiores a las terapéuticas en el desarrollo del embrión o el feto, ni en el curso de la gestación, el parto y el desarrollo posnatal.

Como los estudios de reproducción y desarrollo animal no siempre predicen la respuesta humana, Rizatriptán Teva sólo deberá usarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas indicaron un paso muy alto de rizatriptán a la leche. Se observaron disminuciones transitorias muy leves en el peso corporal de las crías antes del destete sólo cuando la exposición sistémica de la madre era bastante superior al nivel de exposición máxima para humanos. No hay datos en humanos.

Por tanto, deberá tenerse cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén criando al pecho.

La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactancia durante las 24 horas siguientes al tratamiento.

Embarazo

Lactancia

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con Rizatriptán Teva pueden producir somnolencia en algunos pacientes. Se ha comunicado también mareo en algunos enfermos tratados con rizatriptán. Por tanto, los pacientes deben valorar su capacidad para realizar tareas complejas durante las crisis de migraña y tras la administración de Rizatriptán Teva.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rizatriptán (tanto los comprimidos como formulaciones orales liofilizadas) se valoró hasta un año en más de 8.630 pacientes adultos en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes evaluadas en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Las siguientes reacciones adversas han sido evaluadas en estudios clínicos y/o comunicadas en la experiencia tras la comercialización incluyen:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$) a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacción de hipersensibilidad, reacción de anafilaxia/anafilactoide.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: desorientación, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, somnolencia, parestesia, cefalea, hipoestesia, disminución de la agudeza mental.

Poco frecuentes: ataxia, vértigo, disgeusia/mal sabor, temblor, síncope.

No conocidas: convulsiones, síndrome serotoninérgico.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: palpitaciones.

Poco frecuentes: arritmia, ECG anormal, taquicardia.

Raras: accidente cerebrovascular (la mayoría de estas reacciones adversas se han comunicado en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía), bradicardia.

No conocidas: isquemia o infarto de miocardio (la mayoría de estas reacciones adversas se han notificado en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria).

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: hipertensión, rubor/sofocos.

No conocidas: isquemia vascular periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: molestia faríngea.

Poco frecuentes: disnea.

Raras: sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, boca seca, vómitos, diarrea, dispepsia.

Poco frecuentes: sed.

No conocidas: colitis isquémica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: rubor.

Poco frecuentes: prurito, urticaria, angioedema (p.ej., edema facial, hinchazón de la lengua, edema faríngeo), (para el angioedema ver también la sección 4.4). erupción, sudor.

Raras: No conocidas: necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: pesadez regional, dolor de cuello, rigidez.

Poco frecuentes: tensión regional, debilidad muscular, dolor facial, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, dolor en el abdomen o en el pecho.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Rizatriptán a la dosis de 40 mg (administrado bien como dosis única en comprimidos o en dos dosis con intervalos de dos horas entre dosis) generalmente se toleró bien en más de 300 pacientes adultos; los efectos adversos relacionados con el fármaco más frecuentes fueron mareo y somnolencia.

En un estudio de farmacología clínica en el que se administró rizatriptán a 12 sujetos adultos a dosis acumuladas totales de 80 mg (administradas en cuatro horas), dos presentaron síncope y/o bradicardia. Un sujeto, una mujer de 29 años de edad, tuvo vómitos, bradicardia y mareo, que empezaron tres horas después de recibir un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en dos horas). Una hora después del comienzo de los otros síntomas se observó un bloqueo AV de tercer grado que respondió a atropina. El segundo sujeto, un varón de 25 años, presentó mareo transitorio, síncope, incontinencia y una pausa sistólica de 5 segundos (en el monitor ECG) inmediatamente después de una punción venosa dolorosa. La punción venosa se realizó dos horas después de que el sujeto recibiera un total de 80 mg de rizatriptán (administrado en cuatro horas).

Además, sobre la base de la farmacología de rizatriptán, después de la sobredosis puede aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves. En pacientes sospechosos de haber recibido una sobredosis de Rizatriptán Teva debe pensarse en la descontaminación gastrointestinal (p. ej. lavado gástrico seguido de carbón activado). Debe mantenerse un control clínico y electrocardiográfico al menos 12 horas, aún cuando no se observen síntomas clínicos.

Los efectos de la hemodiálisis o de la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de rizatriptán son desconocidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antimigrañosos, agonistas serotoninérgicos selectivos (5HT₁), Código ATC: N02C C04.

Mecanismo de acción

Agonistas serotoninérgicos selectivos (5HT_{1B/1D}).

Rizatriptán se une selectivamente con una afinidad elevada a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} y posee un efecto o actividad farmacológica escasa o nula en los receptores 5-HT₂, 5-HT₃; alfa₁, alfa₂ o beta adrenérgicos; dopaminérgicos D₁ y D₂; histamínicos H₁; muscarínicos; o benzodiazepínicos.

La actividad terapéutica de rizatriptán en el tratamiento de la cefalea migrañosa podría atribuirse a sus efectos agonistas en los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} de los vasos sanguíneos intracraneales extracerebrales, que se cree se dilatan durante las crisis, y de los nervios sensoriales trigeminales que los inervan. La activación de estos receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} puede causar la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales que producen el dolor y la inhibición de la liberación de neuropéptidos, que produce una disminución de la inflamación en los tejidos sensoriales y una reducción de la transmisión de la señal dolorosa trigeminal central.

Efectos farmacodinámicos

Adultos

La eficacia de rizatriptán para el tratamiento agudo de las crisis de migraña fue establecido en dos ensayos multicéntricos, aleatorios y controlados con placebo que eran similares en cuanto a diseño a los ensayos de Rizatriptán comprimidos. En un estudio (n=311), dos horas después de la administración, los índices de alivio en pacientes tratados con rizatriptán fueron aproximadamente del 66 % para rizatriptán 5 mg y 10 mg, en comparación con el 47 % en el grupo de placebo. En un estudio mayor (n=547), 2 horas después de la administración, los índices de alivio en pacientes tratados con rizatriptán 5 mg fueron el 59 % y el 74 % después de 10 mg, en comparación con el 28 % en el grupo de placebo. Rizatriptán alivió también el malestar, náuseas, fotofobia y fonofobia que acompañaban a los episodios migrañosos. En uno de los dos ensayos clínicos para la dosis de 10 mg se observó, ya a los 30 minutos después de la dosis, un efecto significativo sobre el alivio del dolor (ver sección 5.2).

En base a estudios con el comprimido oral, rizatriptán es eficaz en el tratamiento de la migraña asociada con la menstruación, es decir la migraña que se produce dentro de los 3 días antes o después del comienzo de la menstruación.

Población pediátrica

Adolescentes (12-17 años de edad)

Se evaluó la eficacia de rizatriptán liofilizado oral en pacientes pediátricos (de 12 a 17 años de edad) en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos (n=570). La población de pacientes debía de cumplir el requisito de no haber respondido con anterioridad a la terapia con AINES y paracetamol. Los pacientes con cefalea migrañosa, recibieron inicialmente placebo o rizatriptán dentro de los primeros 30 minutos desde el inicio de la crisis. Transcurridos 15 minutos, los

sujetos tratados con placebo que no habían respondido al mismo, fueron tratados con placebo o con rizatriptán para el mismo ataque de migraña. Siguiendo una estrategia de dosificación basada en el peso, los pacientes de entre 20 kg a < 40 kg recibieron 5 mg de rizatriptán y los pacientes de peso \geq 40 kg recibieron 10 mg de rizatriptán.

En este estudio realizado en población muy seleccionada, se observó una diferencia del 9 % entre el tratamiento activo y el placebo para la variable principal de eficacia ausencia de dolor (reducción de dolor moderado o grave hasta ningún dolor) 2 horas después del tratamiento (31 % en rizatriptán frente a 22 % para placebo ($p=0,025$)). No se encontró diferencia significativa para la variable secundaria de alivio del dolor (reducción desde dolor moderado o grave hasta dolor leve o ningún dolor).

Niños (6-11 años de edad)

También se evaluó la eficacia de rizatriptán liofilizado oral en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad en el mismo ensayo clínico de tratamiento agudo, controlado con placebo ($n=200$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que obtuvieron ausencia de dolor 2 horas después del tratamiento con el liofilizado oral de rizatriptán 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8 % vs 30,4 %, $p=0,269$).

Rizatriptán Teva comprimidos bucodispersables permite a los pacientes de migraña tratar sus crisis migrañosas sin tener que tragar líquidos. Esto puede permitirles tomar antes su medicación, por ejemplo, cuando no se dispone de líquidos, y evitar un posible empeoramiento de los síntomas GI por deglución de líquidos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, rizatriptán se absorbe rápida y completamente.

La biodisponibilidad oral media del comprimido bucodispersable es aproximadamente del 40-45 % y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza aproximadamente en 1,58 horas (T_{max}). El tiempo hasta la concentración plasmática máxima después de la administración de rizatriptán en la formulación en liofilizados orales se prolonga 30-60 minutos en comparación con el comprimido.

Efectos de los alimentos

No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción de rizatriptán del comprimido bucodispersable. Para los comprimidos de rizatriptán, el T_{max} se retrasa en aproximadamente 1 hora cuando los comprimidos se administran con comida. Puede producirse un retraso mayor en la absorción de rizatriptán cuando el comprimido bucodispersable se administra después de las comidas.

Distribución

Rizatriptán se une mínimamente a las proteínas plasmáticas (14 %). El volumen de distribución es aproximadamente de 140 litros en los varones y de 110 litros en las mujeres.

Biotransformación

El camino principal del metabolismo de rizatriptán es por desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa-A (MAO-A) al metabolito ácido indolacético, que es farmacológicamente inactivo. En menor grado se forma el N-monodesmetil-rizatriptán, un metabolito con actividad similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero no contribuye significativamente a la actividad farmacodinámica de rizatriptán. Las concentraciones plasmáticas de N-monodesmetil-rizatriptán son, aproximadamente, el 14 % de las del compuesto original y se elimina a velocidad similar. Otros metabolitos menores son el N-óxido, el compuesto 6-hidroxi y el conjugado sulfato del metabolito 6-

hidroxi. Ninguno de estos metabolitos menores es farmacológicamente activo. Después de la administración oral de rizatriptán marcado con ^{14}C , rizatriptán justifica aproximadamente el 17 % de la radiactividad circulante en el plasma.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, el AUC en el varón aumenta proporcionalmente y en la mujer casi proporcionalmente con la dosis en un intervalo posológico de 10-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$. En administración oral, el AUC aumenta casi proporcionalmente con la dosis dentro de un intervalo posológico de 2,5-10 mg. La semivida plasmática de rizatriptán en varones y mujeres es de 2-3 horas, por término medio. El aclaramiento plasmático de rizatriptán es de 1.000-1.500 mL/min de media en el hombre y aproximadamente de 900-1.100 mL/min en la mujer; aproximadamente el 20-30 % de ello es aclaramiento renal. Después de una dosis oral de rizatriptán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 80 % de la radiactividad se excreta por la orina y el 10 % de la dosis por las heces. Esto demuestra que los metabolitos se excretan principalmente por los riñones.

De forma compatible con este metabolismo de primer paso, aproximadamente el 14 % de una dosis oral se excreta por la orina en forma de rizatriptán sin modificar, mientras que el 51 % se excreta como metabolito ácido indolacético. No más del 1 % se excreta por la orina como metabolito activo N-monodesmetilo.

Si rizatriptán se administra según el plan de dosis máximas, no hay acumulación plasmática del medicamento de un día para otro.

Características de los pacientes

Los siguientes datos se basan en estudios realizados con la formulación comprimido oral.

Pacientes con una crisis de migraña

La crisis de migraña no modifica la farmacocinética de rizatriptán.

Sexo

El AUC de rizatriptán (10 mg por vía oral) fue aproximadamente un 25 % más baja en varones que en mujeres, la C_{max} fue el 11 % inferior y la T_{max} se alcanzó aproximadamente al mismo tiempo. Esta diferencia farmacocinética aparente careció de significado clínico.

Población de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán observados en individuos de edad avanzada (límites de edad 65 a 77 años) después de la administración de comprimidos fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Población pediátrica

Se realizó un estudio farmacocinético de rizatriptán (como liofilizado oral) en pacientes pediátricos con migraña, de 6 a 17 años de edad. Las exposiciones promedio tras la administración de dosis únicas de rizatriptán 5 mg liofilizado oral a pacientes pediátricos con un peso entre 20-39 kg o rizatriptán 10 mg liofilizado oral a pacientes pediátricos con un peso ≥ 40 kg, fueron respectivamente 15 % inferior y 17 % superior en comparación con la exposición observada tras la administración de dosis únicas de rizatriptán 10 mg liofilizado oral a adultos. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias.

Insuficiencia hepática (puntuación Child-Pugh 5-6)

Después de la administración oral de comprimidos en pacientes con insuficiencia hepática debida a una cirrosis alcohólica hepática leve, las concentraciones plasmáticas de rizatriptán fueron similares a las observadas en varones y mujeres jóvenes. En pacientes con afectación hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7) se observó un aumento significativo del AUC (50 %) y de la C_{max} (25 %). En los pacientes con puntuación de Child-Pugh >7 (afectación hepática grave) no se hicieron estudios de farmacocinética.

Insuficiencia renal

En enfermos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 10-60 mL/min/1,73 m²), el AUC de rizatriptán después de administración de comprimidos no era significativamente distinta de la registrada en los sujetos sanos. En pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 mL/min/1,73 m²), el AUC de rizatriptán fue aproximadamente el 44 % mayor que la de los pacientes con función renal normal. La concentración plasmática máxima de rizatriptán en los pacientes con todos los grados de afectación renal fue similar a la de los sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos indican que no hay riesgo para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, farmacocinética y metabolismo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato,
Almidón de maíz,
Manitol (E421),
Almidón pregelatinizado,
Aspartamo (E951),
Sabor a menta,
Sílice coloidal anhidra,
Estearil fumarato sódico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de OPA/Aluminio/PVC-Aluminio precortados unidosis en cajas de 2, 3, 6, 12, 18, 28 o 30 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.
C/ Anabel Segura, nº 11
Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas 28108 – Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rizatriptán Teva 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 74677

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022