

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptán Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido bucodispersable contiene 5,6 mg de aspartamo hasta 56 nanogramos de sulfitos

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimido de color blanco a gris blanquecino, redondo, plano, marcado con “RZT” en una cara y “10” en la otra.

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

Adultos de 18 años de edad y mayores

La dosis recomendada es de 10 mg.

Nuevas administraciones: las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en el transcurso de 24 horas no se deben tomar más de 2 dosis.

- para la recurrencia de la cefalea dentro de las 24 horas siguientes: si la cefalea reaparece después del alivio de la crisis inicial se puede tomar una nueva dosis. Se deben respetar 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 ensayos controlados. Por consiguiente, si un paciente no responde a la primera dosis, no se debe tomar una segunda dosis para la misma crisis.

Los ensayos 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 mínima (5 mg) de rizatriptán, en particular los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes en tratamiento con propranolol. La administración de rizatriptán se debe separar al menos con 2 horas de diferencia de la administración de propranolol (ver también 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 2 horas; en el periodo de 24 horas no se deben administrar más de 2 dosis.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Edad avanzada

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

Forma de administración

Rizatriptán comprimidos bucodispersables no se debe utilizar profilácticamente.

No es necesario tomar con agua los comprimidos bucodispersables de rizatriptán.

El comprimido se debe depositar en la lengua, donde se disolverá y se tragará con saliva. Los comprimidos bucodispersables se pueden utilizar en situaciones en las que no se dispone de líquidos, o para evitar las náuseas y los vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos.

4.3. Contraindicaciones

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

Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o utilización dentro de las 2 semanas siguientes a la supresión del tratamiento con inhibidores de la MAO (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

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 confirmada, 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 metisergida) u otros agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Como en el caso de otros agonistas de los receptores $5HT_{1B/1D}$, rizatriptán no se debe administrar, sin una evaluación previa, en pacientes en los que es probable que padezcan una enfermedad cardíaca no identificada ni en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p. ej., pacientes 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 graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se les han administrado agonistas $5-HT_1$. Los pacientes en los que la EC esté establecida, no deben ser tratados con rizatriptán (ver sección 4.3).

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

No se deben emplear otros agonistas $5-HT_{1B/1D}$ (p. ej. sumatriptán) simultáneamente con rizatriptán (ver sección 4.5).

Se recomienda esperar al menos 6 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 vasoespásticos 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 notificado la aparición de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e 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 un seguimiento adecuado del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con los incrementos de dosis o con la adición de otra medicación serotoninérgica (ver sección 4.5).

Los efectos adversos pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante con triptanes (agonistas $5-HT_{1B/1D}$) y preparaciones a base de plantas que contengan 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 triptanes, entre ellos rizatriptán. Si se produce angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente se debe someter a supervisión médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento se debe interrumpir rápidamente y sustituir por un principio activo que pertenezca a otra familia.

Se debe considerar una potencial interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes que toman substratos CYP2D6 (ver sección 4.5).

Cefalea por abuso de medicamentos (CAM)

La utilización prolongada de cualquier analgésico para las cefaleas puede hacer que éstas empeoren. En el caso de que se sospeche o experimente esta situación, se deberá finalizar el tratamiento y obtener consejo médico. En los pacientes que sufran de cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o a causa del) uso habitual de medicamentos para la cefalea, se deberá tener en cuenta un posible diagnóstico de cefalea por abuso de medicamentos (CAM).

Rizatriptán Sandoz contiene aspartamo, sodio y sulfitos

Este medicamento contiene 5,6 mg de aspartamo en cada comprimido bucodispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene sulfitos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de 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-A. 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 a pacientes que toman inhibidores de la MAO está contraindicada (ver sección 4.3).

Betabloqueantes

Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán se pueden aumentar por la administración simultánea de propranolol. Este aumento se debe, con gran probabilidad, a la interacción metabólica de primer paso entre los dos medicamentos, 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 (ver sección 4.2).

En un estudio de interacciones de medicamentos, 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

Se han notificado casos de pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento con triptanes e 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. Se debe considerar la posibilidad de interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Como los estudios de reproducción y desarrollo animal no siempre predicen la respuesta en humanos, rizatriptán sólo se deberá usar durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas indicaron un paso muy alto de rizatriptán a la leche materna. 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 los niveles de exposición máxima para humanos. No hay datos en humanos.

Por tanto, se debe tener cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén en período de lactancia. La exposición del lactante se debe reducir al mínimo, evitando la toma durante las 24 horas siguientes al tratamiento.

Fertilidad

Los efectos sobre la fertilidad humana no han sido investigados. Los estudios en animales sólo mostraron efectos mínimos sobre la fertilidad en las concentraciones plasmáticas muy superiores a las concentraciones terapéuticas humanas (más de 500 veces).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con rizatriptán pueden producir somnolencia en algunos pacientes. Asimismo, también se han comunicado casos de mareo en algunos pacientes 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.

4.8. Reacciones adversas

Rizatriptán (en comprimidos y formulaciones bucodispersables) se evaluó en más de 8630 pacientes adultos durante un año en estudios clínicos controlados. Los efectos adversos más frecuentes evaluados en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga.

Entre los efectos adversos evaluados en estudios clínicos y comunicados en la experiencia tras la comercialización incluyen:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacción 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.

Frecuencia no conocida: convulsión, síndrome serotoninérgico.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: palpitaciones.

Poco frecuentes: arritmia, alteraciones ECG, taquicardia.

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

Frecuencia no conocida: isquemia o infarto de miocardio cerebrovascular (la mayoría de estas reacciones adversas se han comunicado en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipertensión, rubor/rubefacción.

Frecuencia no conocida: 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.

Frecuencia no conocida: colitis isquémica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rubefacción.

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

Frecuencia no conocida: necrólisis tóxica epidérmica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: pesadez en ciertas partes del cuerpo, dolor de cuello, rigidez.

Poco frecuentes: tensión en ciertas partes del cuerpo, 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 las 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

La dosis de 40 mg de rizatriptán (administrado bien como dosis única en dos dosis con intervalos de 2 horas entre cada dosis) generalmente se toleró bien en más de 300 pacientes adultos; los efectos adversos más frecuentes relacionados con el medicamento fueron mareo y somnolencia.

En un estudio de farmacología clínica en el que se administró rizatriptán a 12 pacientes adultos, a dosis acumuladas totales de 80 mg (administradas en cuatro horas), dos presentaron síncope y/o bradicardia. Un paciente, 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 paciente recibiera un total de 80 mg de rizatriptán (administrado en cuatro horas).

Además, sobre la base farmacológica 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 debe pensarse en la descontaminación gastrointestinal (p. ej. lavado gástrico seguido de carbón activado). Debe mantenerse un control clínico y electrocardiográfico al menos durante 12 horas, aun 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: Analgésicos. Preparados antimigrañosos. Agonistas selectivos de la serotonina (5-HT₁), código ATC: N02C C04

Mecanismo de acción

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 y beta adrenérgicos; dopaminérgicos D₁ y D₂; histaminérgicos H₁; muscarínicos y 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 comprimidos bucodispersables en el tratamiento agudo de las crisis de migraña se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo que fueron similares a los estudios con los comprimidos de rizatriptán. En un estudio (n=311), los porcentajes de alivio a las dos horas posteriores a la toma de la dosis fue para los pacientes tratados con rizatriptán comprimidos bucodispersables de aproximadamente el 66% para rizatriptán 5 mg y 10 mg en comparación del 47% para el grupo placebo. En un estudio más amplio (n=547), los porcentajes de alivio a las dos horas posteriores a la toma de la dosis fueron del 59% en los pacientes tratados con rizatriptán comprimidos bucodispersables 5 mg, y del 74% con 10 mg, en comparación con el 28% alcanzado en el grupo placebo. Rizatriptán comprimidos bucodispersables alivió también la incapacidad, náuseas, fotofobia y fonofobia que acompañaron a los episodios de migraña. En uno de los dos estudios clínicos en la dosis de 10 mg, se observó ya a los 30 minutos después de la dosificación, un efecto significativo en el alivio del dolor (ver sección 5.2).

En base a los estudios con los comprimidos, rizatriptán sigue siendo efectivo en el tratamiento de la migraña asociada con la menstruación, p. ej., 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 comprimidos bucodispersables 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 y 39 kg recibieron 5 mg de rizatriptán y los pacientes de peso igual o mayor a 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 comprimidos bucodispersables 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 comprimidos bucodispersables de rizatriptán 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8 % vs 30,4 %, $p=0,269$).

Rizatriptán comprimidos bucodispersables permite a los pacientes con migraña tratar sus crisis de migraña sin tener que tomar líquidos. Esto puede permitir a los pacientes administrarse el medicamento antes, cuando por ejemplo no se dispone de líquidos, y evitar el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales debidos a la toma 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 las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se alcanzan aproximadamente en 1,58 horas (T_{max}). En comparación con los comprimidos, el tiempo hasta llegar a la máxima concentración plasmática después de la administración de rizatriptán en la formulación bucodispersable se retrasa en unos 30-60 minutos.

Efectos de los alimentos

No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción de rizatriptán a partir de los comprimidos bucodispersables. Para los comprimidos de rizatriptán, el T_{max} se retrasa en aproximadamente 1 hora cuando los comprimidos se administran con comida. Se puede producir un retraso mayor en la absorción de rizatriptán cuando los comprimidos bucodispersables se administran 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

La ruta principal del metabolismo de rizatriptán es mediante desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa-A (MAO-A) al metabolito ácido indolacético, que no es farmacológicamente activo.

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 ¹⁴C, 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 µg/kg. Tras la 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 ¹⁴C, 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.

Poblaciones especiales

Los datos que siguen a continuación, se basan en estudios con comprimidos de rizatriptán.

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.

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán observadas 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 (con comprimido bucodispersable) 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 comprimidos bucodispersables a pacientes pediátricos con un peso entre 20-39 kg o 10 mg de rizatriptán en comprimidos bucodispersables a pacientes pediátricos con un peso mayor o igual a 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 comprimidos bucodispersables 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 la administración de comprimidos no era significativamente distinto del registrado en los sujetos sanos. En pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 mL/min/1,73 m²), el AUC de rizatriptán fue aproximadamente un 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 no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y farmacocinética y metabolismo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Silicato de calcio
Crospovidona tipo A
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina silicificada
Manitol (E421)
Aspartamo(E951)
Estearato de magnesio
Saborizante de naranja dulce (contiene goma arábica (E414), ácido ascórbico (E300), etil butirato, maltodextrina aceite de naranja, propilenglicol (E1520), sodio, sulfitos)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos bucodispersables se acondicionan en blísteres de aluminio/aluminio que se presentan dentro de una envase de cartón.

Tamaños de envases: 2, 3, 6, 12, 18 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74.722

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

Fecha de la primera autorización: 11/mayo/2012

Fecha de la última renovación: 12/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)