

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptán Max Mylan 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 10 mg de aspartamo (E-951).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimidos bucodispersables blancos o casi blancos, 8,2 mm, comprimidos redondos con bordes biselados troquelado, marcados con “M” por un lado y “RN2” por 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.

Rizatriptán Max Mylan no debe usarse profilácticamente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos de 18 años de edad y mayores

La dosis recomendada es de 10 mg diarios.

Hay disponibles otros medicamentos de dosis más bajas (5 mg), para aquellos pacientes que lo requieran.

Nuevas administraciones: Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en el período de 24 horas no deben tomarse más de 2 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 mínima (5 mg) de Rizatriptán Max Mylan, 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 2 horas; en el período de 24 horas no deben tomarse más de 2 dosis.

Pacientes mayores de 65 años

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

Población pediátrica

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

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

Forma de administración

Vía oral.

El inicio del efecto puede retrasarse cuando rizatriptán se administra con alimentos (ver sección 5.2).

No es preciso tomar con líquido los comprimidos bucodispersables de Rizatriptán Max Mylan.

Los comprimidos bucodispersables de Rizatriptán Max Mylan están envasados en un blíster perforado unidos. Debe indicarse a los pacientes que el blíster debe abrirse con las manos secas y que el comprimido bucodispersable debe depositarse en la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva.

Los comprimidos bucodispersables pueden 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 sus excipientes, incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con 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 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 la sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Rizatriptán 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 (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 emplearse 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 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 severas. 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 comunes durante el uso concomitante de los 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, 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).

Cefalea producida por el uso excesivo de analgésicos.

El uso prolongado de cualquier analgésico para dolores de cabeza puede exacerbar la cefalea. Cuando esto sucede o se sospecha que pueda suceder, se debe consultar con el médico y puede que se necesite suspender el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea producida por el uso excesivo de analgésicos debe

sospecharse en pacientes que padecen dolores de cabeza frecuentes o diarios a pesar (o debido) al uso regular de medicamentos para la cefalea.

Excipientes

Este medicamento contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando es ingerido por vía oral. Uno de los principales productos de la hidrólisis es la fenilalanina. Puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria, un trastorno genético raro en el que la fenilalanina se acumula porque el cuerpo no puede eliminarla adecuadamente.

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 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 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 (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 tratamiento de triptanos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 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

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 Max Mylan sólo debe usarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

Lactancia

Los estudios en ratas indicaron niveles de concentración 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 el hombre.

Por tanto, debe tenerse cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén criando al pecho. La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactación durante las 24 horas siguientes al tratamiento.

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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con Rizatriptán Max Mylan 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 Max Mylan.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rizatriptán fue evaluado durante un año en más de 8.630 pacientes en estudios clínicos controlados. Los efectos adversos más frecuentes evaluados en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Los efectos adversos adicionales 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 $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Reacción de hipersensibilidad, anafilaxia /reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Desorientación, nerviosismo.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, somnolencia, parestesia, cefalea, hipoestesia, disminución de la agudeza mental,
	Poco frecuentes	Ataxia, vértigo, disgeusia/mal sabor, temblor, síncope
	Frecuencia no conocida	Convulsiones, síndrome serotoninérgico
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Arritmia, anomalías de ECG, taquicardia
	Raros	Accidente cerebrovascular (la mayoría de estas reacciones adversas se han comunicado en paciente con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria), bradicardia
	Frecuencia no conocida	Isquemia o infarto de miocardio (la mayoría de

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
		estas reacciones adversas se han comunicado en paciente con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria)
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, rubor/sofocos
	Frecuencia no conocida	Isquemia vascular periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Molestia faríngea
	Poco frecuentes	Disnea
	Raros	Sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas, boca seca, vómitos, diarrea, dispepsia
	Poco frecuentes	Sed
	Frecuencia no conocida	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
	Frecuencia no conocida	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 40 mg (administrado bien como dosis única o en dos dosis con intervalos de 2 horas entre ellos) 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 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 Max Mylan 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 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 serotoninérgicos selectivos (5-HT₁).

Código ATC: N02C C04.

Mecanismo de acción: Agonistas serotoninérgicos selectivos de 5-HT_{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 y betaadrenérgicos; dopaminérgicos D₁ y D₂; histamínicos 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.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

Comprimidos

La eficacia de rizatriptán en comprimidos en el tratamiento agudo de las crisis de migraña se estableció en cuatro estudios multicéntricos, controlados con placebo, que incluían más de 2.000 pacientes tratados con 5 o 10 mg de rizatriptán durante un año. El alivio de la cefalea se produjo a los 30 minutos después de la administración y los índices de respuesta (es decir, reducción de la cefalea moderada a intensa a dolor nulo o leve) dos horas después del tratamiento fueron del 67-77% con el comprimido de 10 mg, del 60-63 % con el comprimido de 5 mg y del 23-40% con el placebo. Aunque los pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con rizatriptán no fueron tratados de nuevo para la misma crisis, todavía era probable que respondieran al tratamiento de una crisis posterior. Rizatriptán redujo la incapacidad funcional y alivió las náuseas, fotofobia y fonofobia asociadas con las crisis de migraña.

Rizatriptán es eficaz 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.

Comprimidos bucodispersables

La eficacia de rizatriptán comprimidos bucodispersables 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 comprimidos bucodispersables 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), dos 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 comprimidos bucodispersables 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, 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 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 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 rizatriptán 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8 % vs 30,4 %, p=0,269).

Rizatriptán Max Mylan 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.

Comprimidos: La biodisponibilidad oral media del comprimido es aproximadamente del 40-45% y las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se alcanzan aproximadamente en 1-1,5 horas (T_{max}). La administración de un comprimido oral con un desayuno rico en grasas no tuvo efectos sobre el grado de absorción de rizatriptán, si bien la absorción se retrasó aproximadamente 1 hora.

Comprimidos bucodispersables: 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}).

El tiempo hasta la concentración plasmática máxima después de la administración de rizatriptán en la formulación en comprimidos bucodispersables 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

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 (ver sección 4.2).

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 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 ¹⁴C, rizatriptán representa aproximadamente el 17% de la radiactividad circulante en el plasma.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, el AUC en varones aumenta proporcionalmente y en mujeres casi proporcionalmente con dosis en un intervalo posológico de 10-60 µg/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 aclaración 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 fármaco 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.

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.

Pediatría: 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 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 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 la ausencia de riesgos para el ser humano basándose en estudios convencionales de toxicidad por administración reiterada, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, farmacología de seguridad, farmacocinética y metabolismo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidro.
Crospovidona (Tipo B).
Crospovidona (Tipo A).
Manitol (E-421).
Celulosa microcristalina.
Guar galactomanano.
Estearato de Magnesio (E-470B).
Aspartamo (E-951).
Aroma de menta (conteniendo aroma natural, maltodextrina de maíz, almidón de maíz modificado).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos bucodispersables de Rizatriptán Max Mylan están envasados en blísteres perforados unidos de OPA/Al/PVC de 2, 3, 6, 12 y 18 comprimidos
Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74759

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

Fecha de la primera autorización: 22/septiembre//2010

Fecha de la última renovación: 11/abril/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020