

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptán ratiopharm 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 2,0 mg de aspartamo.

Cada comprimido bucodispersable contiene 110,20 mg de lactosa.

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Son comprimidos blancos a blanquecinos, redondos, lisos, con bordes biselados, diámetro aproximado de 8,0 mm grabado 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 ratiopharm no debe utilizarse profilácticamente.

*Adultos y mayores de 18 años de edad*

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)

No se ha evaluado todavía la seguridad y la eficacia de Rizatriptán ratiopharm en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### Forma de administración

Vía oral.

Rizatriptán ratiopharm 10 mg comprimidos bucodispersables no necesita ser ingerido con un líquido.

El comprimido bucodispersable está envasado en un blister de aluminio. Debe indicarse a los pacientes que no retiren el comprimido bucodispersable del blister hasta justo antes de la administración. Deberá entonces quitarse el comprimido bucodispersable del blister 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 incluidos 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 ratiopharm está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

Rizatriptán ratiopharm 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<sub>1B/1D</sub> (ver sección 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Rizatriptán ratiopharm 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<sub>1B/1D</sub>, 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-HT<sub>1</sub>. Los pacientes en los que la EC esté establecida no deben ser tratados con Rizatriptán ratiopharm. (ver sección 4.3).

Los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> se han asociado con vasospasmo coronario. En casos raros, se ha comunicado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> incluyendo rizatriptán (ver sección 4.8).

No deben utilizarse otros agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> (p. ej. sumatriptán) concomitantemente con Rizatriptán ratiopharm (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 comunes durante el uso concomitante de los triptanes (agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub>) y plantas medicinales 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 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 por uso excesivo de medicamentos (CEM)

El uso prolongado de cualquier analgésico para cefaleas puede empeorarla. Si se experimenta o sospecha esta situación, se debe solicitar consejo médico y se debe interrumpir el tratamiento. El diagnóstico de CEM se debe sospechar en pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o debido a) del uso regular de medicación para la cefalea.

#### Sustancia

##### *Benzoato*

Este medicamento contiene 4,5 mg de benzoato (rizatriptan benzoato) por 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<sub>1B/1D</sub>*

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<sub>1B/1D</sub> (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 ratiopharm 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 ratiopharm. (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 ratiopharm 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 el hombre.

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.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con Rizatriptán ratiopharm 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 ratiopharm.

#### 4.8. Reacciones adversas

Rizatriptán (tanto los comprimidos como formulaciones orales liofilizadas) se valoró hasta 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/o 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:* 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, temblor.

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

*No conocidos:* convulsiones, síndrome serotoninérgico.

##### ***Trastornos oculares:***

*Poco frecuentes:* visión borrosa.

##### ***Trastornos cardíacos:***

*Frecuentes:* palpitaciones

*Poco frecuentes:* arritmias, alteraciones en el ECG, taquicardia

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

*No conocidos:* isquemia o infarto de miocardio (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/sofocos

*No conocidos:* isquemia vascular periférica.

***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:***

*Frecuentes:* molestia faríngea, disnea.

*Poco frecuentes:* disnea

*Raros:* sibilancias.

***Trastornos gastrointestinales:***

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

*Poco frecuentes:* sed

*No conocidos:* 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), sudor, erupción cutánea

*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; los efectos adversos más frecuentes relacionados con el fármaco 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 ratiopharm 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 (5HT<sub>1</sub>), Código ATC: N02C C04.

#### Mecanismo de acción

#### Agonistas selectivos de serotonina (5HT<sub>1B/1D</sub>)

Rizatriptán se une selectivamente con una afinidad elevada a los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> y posee un efecto o actividad farmacológica escasa o nula en los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>; alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> o beta adrenérgicos; dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>; histamínicos H<sub>1</sub>; 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<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> 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<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> 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 establecida en dos ensayos multicéntricos, aleatorios y controlados con placebo que fueron similares en diseño a los ensayos de comprimidos de rizatriptán. 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), 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 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 comprimidos orales, 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)*

La eficacia de los liofilizados orales de rizatriptán en pacientes pediátricos (12-17 años de edad) fue evaluado en un ensayo multicéntrico, aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo de grupos paralelos (n=570). La población de pacientes requerida no respondía históricamente a la terapia con AINE s ni acetoaminofeno. Los pacientes clasificados con una dolor de cabeza por migraña, se les administró inicialmente placebo o rizatriptán en los 30 minutos del inicio. Después de 15 minutos tras la administración de placebo, los sujetos que no respondieron a éste, fueron después tratados la primera crisis de migraña con placebo o rizatriptán. Usando una estrategia de dosificación según el peso, los pacientes con peso entre 20 y < 40 kg, recibieron 5 mg de rizatriptán, y los pacientes con 40 kg recibieron 10 mg de rizatriptán.

En este estudio de población enriquecida, se observó una diferencia del 9% entre el tratamiento activo y el placebo para la variable principal de eficacia de la liberación del dolor (reducción del dolor moderado o grave a ningún dolor) 2 horas después del tratamiento (31% en rizatriptán frente al 22% para el placebo (p = 0,025)). No hubo diferencias significativas para la variable secundaria de alivio del dolor (reducción del dolor moderado o grave al leve o ningún dolor).

### *Niños (6-11 años de edad)*

La eficacia de los liofilizados orales de rizatriptán fue también estudiada en pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad en el mismo ensayo clínico controlado con placebo (n=200). El porcentaje de pacientes que alcanzaron liberarse del dolor 2 horas después del tratamiento, no fue significativamente diferente estadísticamente en pacientes que recibieron liofilizados orales de rizatriptán 5 y 10 mg, comparados con aquellos que recibieron placebo (39,8% vs. 30,4%, p=0,269).

Rizatriptán ratiopharm 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 gastrointestinales 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 los comprimidos bucodispersables de rizatriptán. 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

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<sub>1B/1D</sub>, 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 <sup>14</sup>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 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 aclaramiento renal. Después de una dosis oral de rizatriptán marcado con <sup>14</sup>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 oral del comprimido.

#### *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<sub>max</sub> fue el 11 % inferior y la T<sub>max</sub> se alcanzó aproximadamente al mismo tiempo. Esta diferencia farmacocinética aparente careció de significado clínico.

#### *Pacientes 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 m<sup>2</sup>), el AUC de rizatriptán después de la 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 m<sup>2</sup>), 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 de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, farmacología de seguridad y farmacocinética y metabolismo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato,  
Almidón de maíz,  
Manitol (E421),  
Almidón pregelatinizado de maíz  
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 unidos en cajas de 2x1, 3x1, 6x1, 12x1, 18x1, 28x1 ó 30x1 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, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,  
Alcobendas, 28108 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Rizatriptán ratiopharm 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: nº registro: 76107

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

Fecha de la primera autorización: Junio de 2012

Fecha de la renovación de la autorización: Diciembre de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2022