

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptan Viso Farmacéutica 5 mg comprimidos bucodispersables EFG  
Rizatriptan Viso Farmacéutica 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido bucodispersable de 5 mg contiene 7,265 mg de rizatriptán benzoato (correspondientes a 5 mg de rizatriptán).

Excipiente con efecto conocido: aspartamo, 4 mg

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

Excipiente con efecto conocido: aspartamo, 8 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable

Los comprimidos bucodispersables de 5 mg son de color blanco o crudo, redondos, planos, de bordes biselados y sin recubrimiento, con «467» grabado en un lado y nada en el otro.

Los comprimidos bucodispersables de 10 mg son de color blanco o crudo, redondos, planos, de bordes biselados y sin recubrimiento, con «468» grabado en un lado y nada en el otro.

### 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.  
Rizatriptan Viso Farmacéutica no debe utilizarse de modo profiláctico.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### *General*

No es necesario tomar los comprimidos bucodispersables con líquido.  
El comprimido bucodispersable deberá retirarse del blister con las manos secas y depositarse en la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva.

Rizatriptan también está disponible en la presentación de comprimidos orales.

Los comprimidos bucodispersables pueden tomarse cuando no haya líquidos disponibles o para evitar las náuseas y los vómitos que pueden acompañar la ingestión de comprimidos con líquidos.

*Efectos de los alimentos:* La absorción del rizatriptán se retrasa aproximadamente 1 hora cuando se administra junto con alimentos. Por lo tanto, el inicio de sus efectos puede retrasarse cuando se administra tras la ingesta de alimentos (ver también 5.2 *Propiedades farmacocinéticas-Absorción*).

##### Posología

### Adultos a partir de 18 años de edad

La dosis recomendada es 10 mg.

*Nuevas administraciones:* Las dosis deben administrarse con, al menos, dos horas de diferencia; no deben tomarse más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

- *Si el dolor de cabeza reaparece en menos de 24 horas:* Si el dolor de cabeza vuelve a aparecer tras el alivio de la crisis inicial, puede tomarse otra dosis. Deberán observarse los límites de dosificación mencionados anteriormente.

- *Si el tratamiento no funciona:* la eficacia de una segunda dosis para tratar la misma crisis cuando la dosis inicial no surte efecto no se ha examinado en ensayos controlados. Por lo tanto, si el paciente no responde a la primera dosis, no debe tomar una segunda dosis para la misma crisis.

Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que no responden al tratamiento de una crisis probablemente pueden responder al tratamiento de las siguientes crisis.

Algunos pacientes deben recibir la dosis más baja (5 mg) de Rizatriptan Glenmark, sobre todo los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes que toman propranolol. Deben pasar al menos dos horas entre la administración de rizatriptán y la de propranolol (ver sección 4.5).
- Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Las dosis deben administrarse con, al menos, dos horas de diferencia; no deben tomarse más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

### *Población pediátrica*

#### *Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

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

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

### Pacientes mayores de 65 años

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

## **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a rizatriptán o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o uso en un periodo de dos semanas siguientes a la discontinuación de la terapia con inhibidores de la MAO (ver sección 4.5).

Rizatriptan Glenmark está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

Rizatriptan Glenmark está contraindicado en pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un accidente isquémico transitorio (AIT).

Hipertensión moderadamente grave o grave, o hipertensión leve sin tratar.

Enfermedad arterial coronaria establecida, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, historial 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 metisérgida) u otros agonistas del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ver sección 4.5).

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

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

Rizatriptan Glenmark no debe utilizarse para tratar cefaleas «atípicas», es decir, aquéllas que pudieran estar asociadas a dolencias médicas potencialmente graves (por ejemplo, ACV, rotura de aneurisma) en las que la vasoconstricción cerebrovascular podría ser perjudicial.

El rizatriptán se puede asociar con síntomas transitorios, como dolor y tensión torácica, que pueden ser intensos y extenderse a la garganta (ver sección 4.8). Cuando se considere que dichos síntomas indican cardiopatía isquémica, no deben tomarse más dosis y se debe realizar una evaluación adecuada.

Como ocurre con otros agonistas del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>, rizatriptán no debe administrarse sin una evaluación previa a pacientes que presenten una probabilidad de padecer una cardiopatía no identificada, ni a pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad coronaria arterial (ECA) (por ejemplo, pacientes con hipertensión, diabetes, fumadores o en terapia de sustitución de nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y aquéllos con un importante historial familiar de ECA). Es posible que las evaluaciones cardiacas no identifiquen a todos los pacientes que sufran una enfermedad cardiaca y, en casos muy raros, pacientes sin una enfermedad cardiovascular subyacente han sufrido acontecimientos cardiacos graves cuando se les han administrado agonistas del 5-HT<sub>1</sub>. Aquellos pacientes con una ECA establecida no deben tomar Rizatriptan Glenmark (ver sección 4.3).

Los agonistas del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> se han relacionado con vasoespasmo coronario. Rara vez, se ha informado de isquemia de miocardio o infarto con los agonistas del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>, incluido Rizatriptan Glenmark (ver sección 4.8).

No deben emplearse otros agonistas de 5-HT<sub>1B/1D</sub> (por ej., sumatriptán) simultáneamente con Rizatriptan Glenmark (ver sección 4.5).

Se aconseja esperar al menos seis horas tras el uso de rizatriptán antes de administrar medicamentos de tipo ergotamínico (por ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisérgida). Deben pasar al menos 24 horas tras la administración de un preparado que contenga ergotamina antes de administrar rizatriptán. Aunque no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un estudio farmacológico clínico en el que 16 varones sanos recibieron rizatriptán oral y ergotamina parenteral, tales efectos aditivos son posibles en teoría (ver sección 4.3).

Se ha informado de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante 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 una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, cuando se aumente la dosis o cuando se añada otro medicamento serotoninérgico (ver sección 4.5).

Las reacciones adversas pueden ser más comunes durante el uso concomitante de triptanos (agonistas del 5-HT<sub>1B/1D</sub>) y preparados de herbolario que contengan hipérico (hierba de San Juan) (*Hypericum perforatum*).

Pacientes tratados con triptanos, entre los cuales se encuentra el rizatriptán, pueden sufrir angioedema (por ej., edema facial, hinchazón de la lengua y edema faríngeo). Si aparece angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente debe mantenerse bajo observación médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y sustituirse por un medicamento que pertenezca a otra clase de fármacos.

Fenilcetonúricos: Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados que la fenilalanina puede ser perjudicial.

Rizatriptan Glenmark contiene aspartamo (E951). Cada comprimido de Rizatriptan Glenmark 5 mg comprimidos bucodispersables contiene 4 mg de aspartamo y cada comprimido de Rizatriptan Glenmark 10 mg comprimidos bucodispersables contiene 8 mg de aspartamo.

Cuando el rizatriptán se administre a pacientes que estén tomando sustratos de CYP 2D6, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones.

#### Cefalea por abuso de medicación (CAM)

El uso prolongado de cualquier analgésico para tratar cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, debe consultarse con un médico y debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de dCAM debe sospecharse en pacientes con cefaleas frecuentes o diarios a pesar de (o a causa de) el uso regular de medicamentos contra el dolor de cabeza.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisérgida) y otros agonistas de los receptores 5 HT<sub>1B/1D</sub>:* Debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisérgida) u otros agonistas de los receptores 5 HT<sub>1B/1D</sub> (por ej., sumatriptán, zolmitriptán o naratriptán) aumenta el riesgo de vasoconstricción arterial coronaria y efectos hipertensivos. Esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3).

*Inhibidores de la monoaminoxidasa:* El rizatriptán se metaboliza principalmente por la monoaminoxidasa, subtipo A (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil, aumentaron con la administración concomitante de un inhibidor selectivo reversible de la MAO-A. Se esperan efectos similares o mayores con inhibidores no selectivos, reversibles (por ejemplo linezolid) e irreversibles de MAO. Debido a un riesgo de vasoconstricción arterial coronaria y episodios hipertensivos, la administración de Rizatriptan Glenmark en pacientes que toman inhibidores de MAO está contraindicada. (Ver sección 4.3).

*Beta bloqueantes:* Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán pueden aumentar con la administración concomitante de propranolol. Este aumento se debe, con gran probabilidad, a la interacción metabólica de primer paso entre los dos fármacos, ya que la MAO-A tiene un papel en el metabolismo tanto del rizatriptán como del propranolol. Esta interacción conduce a un aumento medio de la ABC y la C<sub>máx</sub> del 70-80%. En pacientes tratados con propranolol, se debe utilizar la dosis de 5 mg de Rizatriptan Glenmark. (Ver sección 4.2).

En un estudio de interacción farmacológica, el 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:* Existen informes que describen a pacientes con síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y triptanos (ver sección 4.4).

Estudios *in vitro* indican que el rizatriptán inhibe el citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). No se dispone de datos de interacción clínica. Cuando el rizatriptán se administre a pacientes que estén tomando sustratos de CYP 2D6, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se ha establecido la seguridad del rizatriptán durante el embarazo. Estudios en animales no indican efectos nocivos a dosis superiores a las terapéuticas, con respecto al desarrollo del embrión o el feto, ni en el curso de la gestación, el parto o el desarrollo postnatal.

Teniendo en cuenta que los estudios sobre la reproducción y el desarrollo en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos, Rizatriptan Viso Farmacéutica debe utilizarse en el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

##### Lactancia

Estudios en ratas indicaron un paso muy alto de rizatriptán a la leche. Se observaron disminuciones transitorias muy leves en el peso de las crías antes del destete sólo cuando la exposición sistémica de la madre excedió por mucho el nivel máximo de exposición para humanos. No existen datos en humanos.

Por lo tanto, el rizatriptán debe administrarse con precaución en mujeres en periodo de lactancia. La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactancia en las 24 horas siguientes al tratamiento.

##### Fertilidad

No se han investigado los efectos sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales solo muestran efectos mínimos sobre la fertilidad con 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 influencia de Rizatriptan Glenmark en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.**

La migraña o el tratamiento con Rizatriptan Glenmark pueden provocar somnolencia en algunos pacientes. También se ha informado de mareos en algunos pacientes que recibieron Rizatriptan Glenmark. Por lo tanto, los pacientes deben evaluar su capacidad para realizar labores complejas durante las crisis de migraña y tras la administración de Rizatriptan Glenmark .

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las formulaciones de rizatriptán (comprimidos y liofilizados orales) se han evaluado en más de 8630 pacientes adultos durante un año en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes evaluadas en los estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Las siguientes reacciones adversas se han evaluado en estudios clínicos y/o se ha informado de ellas en la experiencia tras la comercialización:

*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 se puede estimar a partir de los datos disponibles).

***Trastornos del sistema inmunológico:***

*Raras:* reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilactoides.

***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 de boca, temblor, síncope.

*Frecuencia no conocida:* convulsiones, síndrome serotoninérgico.

***Trastornos oculares:***

*Poco frecuentes:* visión borrosa.

***Trastornos cardíacos:***

*Frecuentes:* palpitaciones.

*Poco frecuentes:* arritmia, anomalías en el ECG, taquicardia.

*Raras:* accidente cerebrovascular. La mayoría de estas reacciones adversas se han dado en pacientes con factores de riesgo de predisposición arteriopatía coronaria.

*Frecuencia no conocida:* isquemia o infarto de miocardio (la mayoría de estas reacciones adversas han sido informadas en pacientes con factores de riesgo que predicen enfermedad coronaria).

***Trastornos vasculares:***

*Poco frecuentes:* hipertensión, sofocos/rubor.

*Frecuencia no conocida:* isquemia vascular periférica.

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

*Frecuentes:* molestias de la faringe.

*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:* rubor.

*Poco frecuentes:* prurito, urticaria, angioedema (por ej., edema facial, hinchazón de la lengua, edema faríngeo) (ver también angioedema en la sección 4.4), erupción, sudoración.

*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 abdominal o de 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 una dosis de 40 mg (administrado bien como dosis única o en dos dosis con intervalos de 2 horas entre dosis) generalmente se toleró bien en más de 300 pacientes adultos; las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el medicamento fueron mareo y somnolencia.

En un estudio farmacológico clínico en el que 12 pacientes adultos recibieron rizatriptán, con dosis totales acumulativas de 80 mg (administradas en cuatro horas), dos sufrieron síncope y/o bradicardia. Un sujeto, una mujer de 29 años, presentó vómitos, bradicardia y mareo, que comenzaron tres horas después de recibir un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en dos horas). Se observó un bloqueo AV de tercer grado, que respondió a la atropina, una hora después del inicio de los otros síntomas. El segundo sujeto, un hombre de 25 años, sufrió mareo transitorio, síncope, incontinencia y una pausa sistólica de cinco segundos (en el monitor ECG) inmediatamente después de una punción venosa dolorosa. La punción venosa tuvo lugar dos horas después de que el sujeto hubiera recibido un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en cuatro horas).

Además, según la farmacología del rizatriptán, tras una sobredosis podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves. En pacientes de los que se sospecha han tomado una sobredosis de Rizatriptan Glenmark se debe considerar una descontaminación gastrointestinal (por ej., un lavado gástrico seguido de carbón activado). Se debe realizar una monitorización clínica y electrocardiográfica durante al menos 12 horas, incluso aunque no se observen síntomas clínicos.



Se desconocen los efectos de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones en suero de rizatriptán.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antimigrañosos, agonistas selectivos de la serotonina (5HT<sub>1</sub>).  
Código ATC: N02C C04

Mecanismo de acción: Agonistas serotoninérgicos selectivos de 5-HT<sub>1B/1D</sub>

El rizatriptán se une de selectivamente y con alta afinidad a los receptores humanos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, y tiene muy poco o ningún efecto o actividad farmacológica en los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>; alfa<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub> o beta adrenérgicos; D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> dopaminérgicos, histamínico H<sub>1</sub>; muscarínicos o benzodiazepínicos.

La actividad terapéutica del rizatriptán en el tratamiento de cefalea migrañosa puede 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 una 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 constricción de los vasos sanguíneos intracraneales que producen dolor y la inhibición de la liberación de neuropéptidos, que lleva a una disminución de la inflamación de los tejidos sensoriales y a una reducción de la transmisión de la señal dolorosa trigeminal central.

#### Efectos farmacodinámicos

La eficacia de rizatriptán en el tratamiento agudo de crisis de migraña se estableció en dos ensayos multicéntricos aleatorizados y controlados con placebo de diseño similar a los ensayos de los comprimidos de rizatriptán. En un estudio (n=311), a las dos horas tras la dosis, los índices de alivio de los pacientes tratados con rizatriptán fueron aproximadamente 66% para rizatriptán 5 mg y 10 mg, comparados con el 47% del grupo del placebo. En un estudio mayor (n=547), a las dos horas tras la dosis, los índices de alivio de los pacientes tratados con rizatriptán fueron 59% para rizatriptán 5 mg y 74% tras 10 mg, comparados con el 28% del grupo del placebo. El rizatriptán también alivió la incapacidad, las náuseas, la fotofobia y la fonofobia que acompañaban a los episodios de migraña. Se observó un efecto significativo en el alivio del dolor ya a los 30 minutos tras la dosis en uno de los dos ensayos clínicos de dosis de 10 mg (ver sección 5.2 *Absorción*).

Basándose en estudios sobre el comprimido oral, el rizatriptán sigue siendo eficaz para tratar las migrañas menstruales, es decir, las migrañas que tienen lugar en un periodo de 3 días anteriores o posteriores al inicio de la menstruación.

#### Adolescentes (12-17 años de edad)

Se evaluó la eficacia de la formulación oral liofilizada de rizatriptán en pacientes pediátricos (12 a 17 años) en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con control de 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 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 formulación oral liofilizada de rizatriptán en pacientes pediátricos de 6 a 11 años 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 de 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8% frente a 30,4%, p=0,269).

Rizatriptan Glenmark permite a los pacientes con migraña tratar sus crisis sin tener que emplear líquidos. Esto permite a los pacientes tomar antes su medicamento, por ejemplo, cuando no dispone de líquido, y evitar un posible empeoramiento de los síntomas gastrointestinales al tomar líquidos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El rizatriptán se absorbe rápida y completamente tras su administración oral.

La media de biodisponibilidad oral del comprimido bucodispersable es aproximadamente del 40-45%, y la media de concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) se alcanzan en aproximadamente 1,58 horas ( $T_{máx}$ ). El tiempo de máxima concentración plasmática tras la administración de rizatriptán con esta formulación bucodispersable es de 30 a 60 minutos más que con el comprimido.

Efecto en los alimentos: El efecto de los alimentos en la absorción del rizatriptán con la formulación bucodispersable no se ha estudiado. Para los comprimidos de rizatriptán, la  $T_{máx}$  se retrasa aproximadamente 1 hora cuando los comprimidos se administran tras las comidas. Puede tener lugar un mayor retraso de la absorción de rizatriptán cuando la tableta bucodispersable se administre tras las comidas. (Ver sección 4.2).

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

La ruta primaria del metabolismo del rizatriptán es por desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa-A (MAO-A) al metabolito ácido indolacético, que no es farmacológicamente activo. El N-monodesmetil-rizatriptán, un metabolito con actividad similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, se forma en menor grado, pero no contribuye significativamente a la actividad farmacodinámica del rizatriptán. Las concentraciones plasmáticas del N-monodesmetil-rizatriptán son aproximadamente el 14% del compuesto original, y se elimina a velocidad similar. Otros metabolitos menores incluyen el N-óxido, el compuesto 6-hidroxi y el conjugado sulfato del metabolito 6-hidroxi. Ninguno de estos metabolitos menores es farmacológicamente activo. Tras la administración oral de rizatriptán marcado con <sup>14</sup>C, el rizatriptán representa alrededor un 17% de la radiactividad que circula en el plasma.

### Eliminación

Tras administración intravenosa, el ABC en el varón aumenta proporcionalmente, y en la mujer casi proporcionalmente a la dosis, en un intervalo posológico de 10-60 µg/kg. Tras administración oral, el ABC aumenta casi proporcionalmente a la dosis con un rango 2,5 y 10 mg. La semivida en plasma del rizatriptán en varones y mujeres es de 2-3 horas, por término medio. El aclaramiento plasmático del rizatriptán es de aproximadamente 1.000-1.500 ml/min. De media en el hombre y aproximadamente 900-1.100 ml/min. en la mujer;. alrededor del 20-30% es aclaramiento renal. Tras una dosis oral de rizatriptán marcado con <sup>14</sup>C, alrededor del 80% de la radioactividad se excreta por la orina, y alrededor del 10% de la dosis se excreta por las heces. Esto demuestra que los metabolitos se excretan principalmente por vía renal.

De acuerdo con el 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 en la orina como metabolito activo N-monodesmetilo.

Si el rizatriptán se administra siguiendo el régimen de dosificación máximo, el medicamento no se acumula en el plasma de un día para otro.

### Características de los pacientes

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

*Pacientes con una crisis de migraña:* Una crisis de migraña no afecta la farmacocinética del rizatriptán.

*Sexo:* El ABC del rizatriptán (10 mg vía oral) fue de alrededor un 25% menor en hombres comparados con las mujeres, la  $C_{\text{máx}}$  fue un 11% menor y la  $T_{\text{máx}}$  se alcanzó aproximadamente al mismo tiempo. Esta diferencia farmacocinética aparente careció de significado clínico.

*Edad avanzada:* Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán observadas en individuos de edad avanzada (entre 65 y 77 años) 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):* Tras la administración oral de comprimidos en pacientes con insuficiencia hepática causada por cirrosis hepática alcohólica leve, las concentraciones plasmáticas de rizatriptán fueron similares a las observadas en varones y mujeres jóvenes. Se observó un aumento significativo del ABC (50%) y de la  $C_{\text{máx}}$  (25%) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh 7). No se estudió la farmacocinética en pacientes con puntuación Child-Pugh >7 (insuficiencia hepática grave).

*Insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 10-60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), el ABC del rizatriptán tras la administración de comprimidos no fue significativamente diferente de la observada en sujetos. En los pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), el ABC del rizatriptán fue aproximadamente un 44% mayor que la de los pacientes con una función renal normal. La máxima concentración plasmática de rizatriptán en pacientes con todos los grados de insuficiencia 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 farmacología, de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina (E460a)  
Crospovidona tipo A  
Aspartamo (E951)  
Estearato de magnesio (E572)

Dióxido de silicio coloidal

Aroma de menta (contienen sustancias aromatizantes naturales y almidón modificado E1450).

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio

5mg: 3, 6 ó 18 comprimidos bucodispersables.

10mg: 2, 3, 6, 12 ó 18 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31,  
82194 Gröbenzell,  
Alemania

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

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

<{DD/MM/AAAA}> <{DD mes AAAA}>

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

2/2015