

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptán Flas Qualigen 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### **Excipientes con efecto conocido:**

Cada comprimido bucodispersable de 10 mg contiene 114,18 mg de lactosa monohidrato y 3,90 mg de aspartamo (E951).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

Comprimidos bucodispersables de 10 mg son de color blanco o casi blanco, con caras planas, redondos y con bordes biselados.

### 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

##### Forma de administración

Rizatriptán Flas Qualigen no debe utilizarse profilácticamente.

No es preciso tomar con agua los comprimidos bucodispersables de Rizatriptán Flas Qualigen.

Los comprimidos bucodispersables están envasados en un blíster de aluminio. Debe indicarse a los pacientes que no retiren el comprimido del blíster hasta inmediatamente antes de la administración. Deberá entonces sacar el comprimido del blíster de aluminio con las manos secas y depositar el comprimido bucodispersable en la lengua, donde se disolverá y 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 los vómitos que pueden acompañar la ingestión de comprimidos con líquidos.

##### Posología

##### Adultos a partir de 18 años de edad

La dosis recomendada es de 10 mg.

*Nuevas administraciones:* Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un periodo 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.
- *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 Flac Qualigen, en particular los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes en tratamiento con propranolol. La administración de rizatriptán debe separarse al menos 2 horas de la administración de propranolol. (ver sección 4.5).
- pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un periodo de 24 horas no deben administrarse más de 2 dosis.

#### Población pediátrica

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

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

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 han evaluado sistemáticamente.

### **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 en las dos semanas siguientes a la supresión del tratamiento con inhibidores de la MAO. (ver sección 4.5).

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

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

Rizatriptán Flas Qualigen 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 vasoconstricción cerebrovascular podría ser nociva.

Rizatriptán puede asociarse con síntomas transitorios como tensión y dolor torácico, los cuales pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver sección 4.8). Cuando se considere que estos síntomas 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. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o usuarios de tratamientos sustitutivos de nicotina, varones de más de 40 años, mujeres posmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y los que tienen una historia familiar importante de EC]. Las evaluaciones cardiológicas pueden no identificar todos los pacientes que tienen una cardiopatía y en casos muy raros, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin cardiopatía subyacente cuando se les han administrado agonistas 5-HT<sub>1</sub>. Los pacientes con EC establecida no deben ser tratados con Rizatriptán Flas Qualigen. (ver sección 4.3).

Los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> se han asociado con vasoespasmos coronarios. En casos raros, se ha notificado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> incluyendo Rizatriptán Flas Qualigen (ver sección 4.8).

No deben emplearse otros agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> (p. ej. sumatriptán) simultáneamente con Rizatriptán Flas Qualigen. (ver sección 4.5).

Se recomienda esperar al menos 6 horas después del uso de rizatriptán antes de la administración de medicamentos ergotamínicos (p. ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisergida). Después de la administración de una preparación con ergotamina deben transcurrir al menos 24 horas antes de administrarse rizatriptán. Aunque no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un estudio de farmacología clínica en el que 16 varones sanos recibieron rizatriptán oral y ergotamina parenteral, estos efectos aditivos son teóricamente posibles. (ver sección 4.3).

Se ha notificado 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 aumento de la dosis o con la adición de otro medicamento serotoninérgico. (ver sección 4.5).

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanos (agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub>) 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 mantenerse bajo observación médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente y sustituirse por un medicamento 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).

*Advertencia sobre excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 3,90 mg de aspartamo en cada comprimido. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

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

Cefaleas por abuso de medicación (CAM)

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

**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<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 monoaminoxidasa subtipo ‘A’ (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil aumentaron por la administración simultánea de un inhibidor reversible selectivo de la MAO-A. Se esperan efectos análogos o mayores con inhibidores de la MAO no selectivos, reversibles (p. ej., linezolid) e irreversibles. Debido a un riesgo de vasoconstricción de la arteria coronaria y de crisis hipertensivas, la administración de Rizatriptán Flas Qualigen 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 medicamentos, ya que la 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<sub>max</sub> del 70-80 %. En los pacientes tratados con propranolol, debe emplearse la dosis de 5 mg de Rizatriptán Flas Qualigen. (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 notificaciones describiendo pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (que comprende 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) (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).

##### Uso durante el embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos de entre 300-1000 embarazos) que indican que no produce toxicidad para malformaciones tras la exposición en el primer trimestre. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Hay datos limitados en relación al uso de rizatriptán en el segundo y tercer trimestre del embarazo. En casos clínicamente necesarios, se puede considerar el uso de rizatriptán durante el embarazo.

##### Uso durante la lactancia

Rizatriptán se excreta en baja concentración en la leche materna con una dosis infantil relativa promedia inferior al < 1 % (menos del 6 % en el peor de los casos según la Cmax en la leche materna). Se debe tener cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén en periodo de lactancia. La exposición del lactante se puede minimizar evitando la lactancia durante 12 tras la administración de rizatriptán.

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

La migraña o el tratamiento con Rizatriptán Flas Qualigen pueden producir somnolencia en algunos pacientes. Se ha notificado también mareo en algunos pacientes tratados con Rizatriptán Flas Qualigen. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de Rizatriptán Flas Qualigen.

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

Rizatriptán (como formulación en comprimidos y comprimidos bucodispersables) se valoró hasta un año en más de 8.630 pacientes adultos en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes evaluadas en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Las siguientes reacciones adversas han sido evaluadas en estudios clínicos y/o notificadas 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 puede estimarse 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, temblor, síncope.

*Frecuencia no conocida*: crisis, síndrome serotoninérgico.

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

*Poco frecuentes*: visión borrosa.

**Trastornos cardíacos:**

*Frecuentes:* palpitaciones.

*Poco frecuentes:* arritmia, ECG anormal, taquicardia.

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

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

**Trastornos vasculares:**

*Poco frecuentes:* hipertensión, rubor/sofocos.

*Frecuencia no conocida:* isquemia vascular periférica.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

*Frecuentes:* molestia faríngea

*Poco frecuentes:* disnea.

*Raras:* sibilancias.

**Trastornos gastrointestinales:**

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

*Poco frecuentes:* sed.

*Frecuencia no conocida:* colitis isquémica.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

*Frecuentes:* rubor.

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

*Raras:* 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 2 horas entre dosis) generalmente se toleró bien en más de 300 pacientes adultos; las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más frecuentes fueron mareo y somnolencia.

En un estudio de farmacología clínica en el que se administró rizatriptán a 12 sujetos adultos a dosis acumuladas totales de 80 mg (administradas en cuatro horas), dos presentaron síncope y/o bradicardia. Un sujeto, una mujer de 29 años, 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 Flas Qualigen 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: Preparados antimigrañosos, agonistas selectivos del receptor 5HT-1, código ATC: N02CC04

Mecanismo de acción: Agonistas serotoninérgicos selectivos de 5-HT<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> y beta adrenérgicos; dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>; histamínicos H<sub>1</sub>; 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<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 Flas Qualigen para el tratamiento agudo de las crisis de migraña fue establecida 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 Flas Qualigen 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 Flas Qualigen 5 mg fueron el 59 % y el 74 % después de 10 mg, en comparación con el 28 % en el grupo de placebo. Rizatriptán Flas Qualigen 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)*

Se evaluó la eficacia de Rizatriptán Flas Qualigen en pacientes pediátricos (de 12 a 17 años) 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)*

También se evaluó la eficacia de Rizatriptán Flas Qualigen comprimido bucodispersable 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 el comprimido bucodispersable de Rizatriptán 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8 % vs 30,4 %, p=0,269).

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración oral, rizatriptán se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad oral media del liofilizado oral 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 liofilizados orales se prolonga 30-60 minutos en comparación con el comprimido.

*Efectos de los alimentos:* No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción de rizatriptán del liofilizado oral. Para los comprimidos de rizatriptán, el  $T_{max}$  se retrasa en aproximadamente 1 hora cuando los comprimidos se administran con alimentos. Puede producirse un retraso mayor en la absorción de rizatriptán cuando el liofilizado oral 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 vía 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  $^{14}\text{C}$ , rizatriptán justifica aproximadamente el 17 % de la radiactividad circulante en el plasma.

### Eliminación

Después de la administración intravenosa, el AUC en el varón aumenta proporcionalmente y en la mujer casi proporcionalmente con la dosis en un intervalo posológico de 10-60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En administración oral, el AUC aumenta casi proporcionalmente con la dosis dentro de un intervalo posológico de 2,5-10 mg. La semivida plasmática de rizatriptán en varones y mujeres es de 2-3 horas, por término medio. El aclaramiento plasmático de rizatriptán es de 1.000-1.500 ml/min de media en el hombre y aproximadamente de 900-1.100 ml/min en la mujer; aproximadamente el 20-30 % es aclaramiento renal. Después de una dosis oral de rizatriptán marcado con  $^{14}\text{C}$ , 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 vía renal.

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

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

### Características de los pacientes

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

*Pacientes con una crisis de migraña:* La crisis de migraña no modifica la farmacocinética de rizatriptán.

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

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

*Población pediátrica:* Se realizó un estudio farmacocinético de rizatriptán (como liofilizado oral) en pacientes pediátricos con migraña, de 6 a 17 años. 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  $C_{\text{max}}$  (25 %). En los pacientes con puntuación de Child-Pugh  $> 7$  (afectación hepática grave) no se hicieron estudios de farmacocinética.

*Insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 10-60 ml/min/1,73  $\text{m}^2$ ), 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  $\text{m}^2$ ), el AUC de rizatriptán fue aproximadamente un 44 % mayor que la de los pacientes con función renal normal. La concentración plasmática máxima de rizatriptán en los pacientes con todos los grados de afectación renal fue similar a la de los sujetos sanos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos 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, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, farmacocinética y metabolismo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460a)  
Silicato cálcico  
Crospovidona  
Aspartamo (E951)  
Aroma de menta  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

Blister de peel-off aluminio/aluminio en envases de 2 o 6 comprimidos bucodispersables.

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

Ninguna especial.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.  
Avda. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - España

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

Rizatriptán Flas Qualigen 10 mg comprimido bucodispersable, N° Registro: 76.930

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

Diciembre 2012

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

Mayo 2024