

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rizatriptan Viso Farmacéutica 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 10 mg contiene 10 mg de rizatriptán (como rizatriptán, benzoato).
Excipiente con efecto conocido: aspartamo, 8 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Los comprimidos de 5 mg son de color blanco o crudo, de aproximadamente 7 mm, redondos, planos, de bordes biselados y sin recubrimiento, con «467» grabado en un lado y nada en el otro.

Los comprimidos de 10 mg son de color blanco o crudo, de aproximadamente 9 mm, 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

Posología

Adultos a partir de 18 años de edad

La dosis recomendada es 10 mg.

Nuevas administraciones: Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de dos horas; no deben tomarse más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

- *Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas*, después del alivio de la crisis inicial puede tomarse otra dosis. Deben respetarse los límites de administración indicados anteriormente.

- *Si el tratamiento no funciona:* la eficacia de una segunda dosis para tratar la misma crisis, cuando la dosis inicial es ineficaz, no ha sido estudiada 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 crisis posteriores.

Algunos pacientes deben recibir una dosis más baja de rizatriptan (5 mg), sobre todo 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; no deben tomarse más de dos dosis en un periodo de 24 horas.

Pacientes mayores de 65 años

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rizatriptan Viso Farmacéutica 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.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido.

Efecto de los alimentos: La absorción de rizatriptán se retrasa aproximadamente 1 hora cuando se administra con alimentos. Por lo tanto, el inicio de su efecto puede retrasarse cuando se administra tras la ingesta de alimentos. (Ver también 5.2 *Propiedades farmacocinéticas-Absorción*).

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

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

Rizatriptan Viso Farmacéutica 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 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_{1B/1D} (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Rizatriptan Viso Farmacéutica no debe utilizarse para tratar cefaleas “atípicas”, es decir, las que pudieran asociarse con afecciones médicas potencialmente graves (por ejemplo, ACV, rotura de aneurisma) en las que la vasoconstricción cerebrovascular podría ser nociva.

Rizatriptán puede asociarse con síntomas transitorios, como dolor y tensión torácica, que pueden ser intensos y afectar 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 en el caso con otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, rizatriptán no debe administrarse sin una evaluación previa a pacientes que presenten una probabilidad de padecer una enfermedad cardíaca no identificada, ni a pacientes con riesgo de enfermedad coronaria arterial (ECA) (por ejemplo, pacientes con hipertensión, diabetes, fumadores o usuarios de tratamientos sustitutivos de nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y los que tienen una historia familiar importante de ECA). Las evaluaciones cardiológicas pueden no identificar todos los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca y en casos muy raros, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin cardiopatía subyacente cuando se les han administrado agonistas del 5-HT₁. Los pacientes con una ECA establecida no deben tomar Rizatriptan Viso Farmacéutica (ver sección 4.3).

Los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} se han asociado con vasoespasma coronario. En casos raros, se ha notificado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, incluido Rizatriptan Viso Farmacéutica (ver sección 4.8).

No deben emplearse otros agonistas 5-HT_{1B/1D} (por ej., sumatriptán) simultáneamente con Rizatriptan Viso Farmacéutica (ver sección 4.5).

Se recomienda esperar al menos seis horas tras el uso de rizatriptán antes de la administración de medicamentos ergotamínicos (por ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisergida). Después de la administración de un preparado que contenga ergotamina deben transcurrir al menos 24 horas antes de administrar 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, tales 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 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 frecuentes durante el uso concomitante de triptanos (agonistas 5-HT_{1B/1D}) y plantas medicinales que contengan hipérico (hierba de San Juan) (*Hypericum perforatum*).

Se puede producir angioedema (por 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 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.

Debe considerarse la posibilidad de interacción al administrar rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6.

Cefaleas 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 CAM 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.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E951) que es una fuente de fenilalanina.

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_{1B/1D}: 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_{1B/1D} (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 de la MAO no selectivos, reversibles (por ejemplo linezolid) e irreversibles. Debido a un riesgo de vasoconstricción arterial coronaria y de crisis hipertensivas, la administración de Rizatriptan Viso Farmacéutica a pacientes que toman inhibidores de MAO está contraindicada (ver sección 4.3).

Betabloqueantes: 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 medicamentos, ya que la MAO-A desempeña un papel en el metabolismo tanto del rizatriptán como de propranolol. Esta interacción conduce a un aumento medio de la AUC y de la C_{máx} del 70-80%. En pacientes tratados con propranolol, se debe utilizar una dosis de 5 mg de rizatriptan (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 tratamiento de triptófanos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (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. Debe considerarse la posibilidad de interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del rizatriptán 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 en humanos. Los estudios en animales sólo han revelado efectos mínimos sobre la fertilidad en concentraciones plasmáticas muy superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos (más de 500 veces).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rizatriptan Viso Farmacéutica en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

La migraña o el tratamiento con Rizatriptan Viso Farmacéutica pueden producir somnolencia en algunos pacientes. Se han notificado también mareos en algunos pacientes tratados con rizatriptan. 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 Rizatriptan Viso Farmacéutica.

4.8. Reacciones adversas

Las formulaciones de rizatriptán (comprimidos y liofilizados orales) se valoraron hasta un año en 8.630 pacientes adultos 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 han notificado 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, 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, 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 desconocida: 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 dos 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 de farmacología clínica en el que se administró rizatriptan a 12 pacientes 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 comenzaron tres horas después de recibir un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en dos horas). Una hora después del inicio 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 cinco 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 (administrados 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 se debe considerar una descontaminación gastrointestinal (por ej., un lavado gástrico seguido de carbón activado). Debe mantenerse un control clínico y electrocardiográfico 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 (5HT₁).
Código ATC: N02C C04

Mecanismo de acción: Agonistas serotoninérgicos selectivos de 5-HT_{1B/1D}

El rizatriptán se une selectivamente con afinidad elevada a los receptores humanos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, y tiene muy poco o ningún efecto o actividad farmacológica en los receptores 5-HT₂, 5-HT₃; alfa₁, alfa₂ o beta adrenérgicos; D₁ y D₂ dopaminérgicos; histamínico H₁; 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_{1B} y 5-HT_{1D} 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_{1B} y 5-HT_{1D} puede causar la constricción de los vasos sanguíneos intracraneales que producen el 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

Adultos

La eficacia del rizatriptán en el tratamiento agudo de crisis de migraña se estableció en cuatro estudios multicéntricos controlados con placebo que incluyeron a más de 2000 pacientes tratados con 5 ó 10 mg de rizatriptán durante un año. El alivio de la cefalea tuvo lugar a los 30 minutos tras la administración, y los índices de respuesta (es decir, reducción de la cefalea moderada a intensa a dolor leve o nulo) dos horas después del tratamiento fueron del 67-77% con el comprimido de 10 mg, del 60-63% con el de 5 mg y del 23-40% con el placebo. Aunque los pacientes que no respondieron al tratamiento inicial con rizatriptán no recibieron otra dosis para la misma crisis, todavía era probable que respondieran al tratamiento de una crisis posterior. El rizatriptán redujo la incapacidad funcional y alivió las náuseas, fotofobia y fonofobia asociadas a las crisis de migraña.

El rizatriptán es eficaz en el tratamiento de la migraña asociada con la menstruación, es decir, la migraña que tiene lugar en un periodo de 3 días antes o después del 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 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 que 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 agudo controlado con placebo (n=200). No se encontraron diferencias estadísticamente en el porcentaje de pacientes que obtuvieron ausencia de dolor 2 horas después del tratamiento con el liofilizado oral de rizatriptán 5 y 10 mg, comparado con los que recibieron placebo (39,8% frente a 30,4%, p=0,269).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con comprimidos de rizatriptán en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la migraña. Ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

La media de biodisponibilidad oral del comprimido es aproximadamente del 40-45%, y la media de concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) se alcanzan en aproximadamente 1-1,5 horas ($T_{máx}$). La administración de un comprimido oral con un desayuno rico en grasas no tuvo efectos en el grado de absorción del rizatriptán, pero la absorción se retrasó aproximadamente una hora.

Efectos de los alimentos: No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción de rizatriptán en la formulación bucodispersable. Para rizatriptán comprimidos, 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 comprimido bucodispersable se administra después de las comidas (vea 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 vía principal del metabolismo del rizatriptán es por desaminación oxidativa por la monoaminoxidasa-A (MAO-A) al metabolito ácido indolacético, que es farmacológicamente inactivo. El N-monodesmetil-rizatriptán, un metabolito con actividad similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT_{1B/1D}, 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. Después de la administración oral de rizatriptán marcado con ¹⁴C, rizatriptán justifica aproximadamente el 17% de la radiactividad circulante en el plasma.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, el AUC en el varón aumenta proporcionalmente, y en la mujer casi proporcionalmente con la dosis, en un intervalo posológico de 10-60 µg/kg. Tras administración oral, el AUC aumenta casi proporcionalmente con la dosis dentro de un intervalo posológico de 2,5 y 10 mg. La semivida plasmática de 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; aproximadamente el 20-30% es aclaramiento renal. Tras una dosis oral de rizatriptán marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 80% de la radioactividad 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 en la orina como metabolito activo N-monodesmetilo.

Si 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

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

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

Pacientes de edad avanzada: Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán observadas en individuos de edad avanzada (entre 65 y 77 años) fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Población pediátrica: Se realizó un estudio farmacológico de rizatriptán (como liofilizado oral) en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con migraña. Las exposiciones promedio tras la administración 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 debida a una cirrosis alcohólica hepática leve, las concentraciones plasmáticas de rizatriptán fueron similares a las observadas en varones y mujeres jóvenes. Se observó un aumento significativo del AUC (50%) y de la $C_{máx}$ (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 m²), el AUC de rizatriptán no fue significativamente diferente de la observada en sujetos sanos. En los pacientes en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 ml/min/1,73 m²), el AUC de rizatriptán fue aproximadamente un 44% mayor que la de los pacientes con función renal normal. La concentración plasmática máxima de rizatriptán en 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, 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 (contiene almidón modificado).

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

10mg: 3, 6, 12 ó 18 comprimidos.

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

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

Junio de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

2/2015