ANSM - Mis à jour le : 13/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RIZATRIPTAN EG 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rizatriptan ..... 5 mg

Sous forme de benzoate de rizatriptan..... 7,265 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond et plat, de couleur blanche à blanc crème, de 8 mm de diamètre et aux bords biseautés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura.

RIZATRIPTAN EG ne doit pas être utilisé à titre prophylactique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes âgés de 18 ans et plus

La dose recommandée est de 10 mg.

Prise d'une deuxième dose: les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

En cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures: si la céphalée réapparaît après soulagement de la crise initiale, une dose supplémentaire peut être prise. Les doses limites précisées ci-dessus doivent être respectées.

En cas d'absence de réponse: lorsque la dose initiale est inefficace, l'efficacité d'une seconde dose pour le traitement de la même crise n'a pas été évaluée au cours d'essais contrôlés. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une seconde dose ne doit pas être prise pour la même crise.

Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au traitement au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures.

Populations particulières

Certains patients doivent recevoir une dose plus faible (5 mg) de RIZATRIPTAN EG, en particulier les groupes de patients suivants:

- patients sous propranolol. L'administration de rizatriptan doit être espacée d'au moins 2 heures de celle du propranolol (voir rubrique 4.5),
- patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée,
- patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Les prises doivent être espacées d'au moins 2 heures; il ne faut pas dépasser 2 doses au total par période de 24 heures.

Patients âgés de plus de 65 ans

La sécurité d'emploi et l'efficacité du rizatriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été systématiquement évaluées.

Population pédiatrique

Enfants (âgés de moins de 18 ans)

La sécurité et l'efficacité du rizatriptan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites en section 5.1 et 5.2, cependant aucune recommandation ne peut être faite concernant la posologie.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés (entiers) avec du liquide.

Effets de l'alimentation

L'absorption du rizatriptan, est retardée d'environ 1 heure quand les comprimés sont administrés lors d'un repas ou de prise d'aliments. Le début de l'effet peut donc être retardé lorsque les comprimés de rizatriptan sont administrés après administration de nourriture (voir également rubrique 5.2, absorption).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active au menthol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Administration concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation au cours des deux semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement avec un IMAO (voir rubrique 4.5).
- Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère.

- Le rizatriptan est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

- Hypertension artérielle modérée ou sévère, ou hypertension légère non contrôlée.

- Maladie coronarienne avérée, incluant cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédents d'infarctus du myocarde, ou ischémie silencieuse documentée), signes et symptômes de cardiopathie ischémique ou angor de Prinzmetal.

- Maladie vasculaire périphérique.

- Utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, de dérivés de l'ergot de seigle (y compris le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le rizatriptan ne doit être administré qu'aux patients pour lesquels un diagnostic certain de migraine a été établi. RIZATRIPTAN EG ne doit pas être administré aux patients ayant une migraine basilaire ou hémiplégique.

Le rizatriptan ne doit pas être utilisé pour traiter des céphalées "atypiques", c'est-à-dire celles qui pourraient être associées à des pathologies potentiellement graves (par exemple AVC, rupture d'anévrisme) pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire pourrait être dangereuse.

Le rizatriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intenses et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (voir rubrique 4.8). Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires et des explorations appropriées devront être réalisées.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, le rizatriptan ne doit pas être administré, sans une évaluation préalable, aux patients chez lesquels une maladie cardiovasculaire asymptomatique est possible ou aux patients ayant un risque de maladie coronarienne (MC) (par exemple, les patients ayant une hypertension artérielle, les diabétiques, les fumeurs ou les consommateurs de substituts nicotiniques, les hommes âgés de plus de 40 ans, les femmes ménopausées, les patients ayant un bloc de branche, et ceux ayant des antécédents familiaux importants de MC).

Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT_1. RIZATRIPTAN EG ne doit pas être administré chez les patients ayant une maladie coronarienne avérée (voir rubrique 4.3).

Les agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ ont été associés à des vasospasmes des artères coronaires. Dans de rares cas, une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ dont RIZATRIPTAN EG (voir rubrique 4.8).

D'autres agonistes 5-HT1B/1D (par exemple le sumatriptan) ne doivent pas être utilisés en association avec le rizatriptan (voir rubrique 4.5).

Il est conseillé d'attendre au moins 6 heures après la prise de rizatriptan pour prendre des médicaments du type de l'ergotamine (par exemple ergotamine, dihydro-ergotamine ou méthysergide). Vingt-quatre heures au moins doivent s'écouler après la prise d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de prendre du rizatriptan. Bien que l'on n'ait pas observé d'effets vasospastiques additifs lors d'une étude de pharmacologie clinique chez 16 sujets masculins volontaires sains recevant du rizatriptan par voie orale et de l'ergotamine par voie

parentérale, de tels effets additifs sont théoriquement possibles (voir rubrique 4.3).

Un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) a été rapporté lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture sérotonine noradrénaline (IRSN). Ces troubles peuvent être sévères. Si un traitement associant le rizatriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation des doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique. (voir rubrique 4.5).

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents lors de l'utilisation concomitante de triptans (agonistes 5-HT1B/1D) et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).

Des cas d'angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue ou du pharynx) peuvent être observés, comme avec les autres triptans, chez les patients traités par rizatriptan. En cas d'œdème de la langue ou du pharynx, le patient doit être mis sous surveillance médicale jusqu'à la disparition des symptômes. Le traitement doit être immédiatement arrêté et remplacé par un produit d'une autre classe thérapeutique.

Le potentiel d'interaction doit être envisagé lorsque le rizatriptan est administré à des patients prenant des substrats du CYP 2D6 (voir rubrique 4.5).

Céphalée par abus médicamenteux (CAM)

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si ce type d'abus est avéré ou suspecté, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ergotamine, dérivés de l'ergot de seigle (y compris méthysergide), autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$:

En raison de leur effet additif, l'utilisation concomitante de rizatriptan et d'ergotamine, dérivés de l'ergot de seigle (y compris méthysergide), autres agonistes 5-$HT_{1B/1D}$ (par exemple: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan) augmente le risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle. Cette association est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase:

Le rizatriptan est principalement métabolisé par la monoamine oxydase de sous-type "A" (MAO-A). Les concentrations plasmatiques de rizatriptan et de son métabolite actif, le N-monodesméthyle, ont été augmentées par l'administration concomitante d'un inhibiteur sélectif réversible de la monoamine oxydase-A. Des effets similaires ou plus importants sont attendus avec des inhibiteurs non sélectifs réversibles (par exemple linézolide) et irréversibles de la MAO. En raison du risque de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle, l'administration de RIZATRIPTAN EG à des patients prenant des IMAO est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Bêta-bloquants:

Les concentrations plasmatiques de rizatriptan peuvent être augmentées par l'administration concomitante de propranolol. Cette augmentation est due le plus probablement à une interaction métabolique de premier passage entre les deux médicaments, car la MAO-A joue un rôle à la fois dans le métabolisme du rizatriptan et du propranolol. Cette interaction entraîne une augmentation moyenne des aires sous la courbe (ASC) et de la Cmax de 70-80 %. Chez les patients recevant du propranolol, il faut utiliser une dose de 5 mg de RIZATRIPTAN EG (voir rubrique 4.2).

Dans une étude d'interaction médicamenteuse, le nadolol et le métoprolol n'ont pas modifié les concentrations plasmatiques du rizatriptan.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) / inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique:

Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture sérotonine noradrénaline (IRSN) et des triptans ont été décrits (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* montrent que le rizatriptan inhibe le cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) Les données cliniques d'interaction ne sont pas disponibles. La possibilité d'une interaction doit être envisagée lorsque le rizatriptan est administré à des patients prenant des substrats du CYP 2D6.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Les effets sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études animales ont montré des effets minimes sur la fertilité à des concentrations plasmatiques dépassant de loin les concentrations thérapeutiques humaines (plus de 500 fois).

Grossesse

Un nombre modéré de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n’indiquent pas de toxicité malformative après l’exposition au premier trimestre. Les études chez l’animal n’indiquent pas de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il existe peu de données sur l’utilisation du rizatriptan au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. L’utilisation du rizatriptan peut être envisagée pendant la grossesse, si cela est cliniquement nécessaire.

Allaitement

Le rizatriptan est excrété en faible concentration dans le lait maternel avec en moyenne une dose relative reçue par l’enfant inférieure à 1 % (moins de 6 % dans le pire des cas, selon la Cmax (concentration maximale) dans le lait maternel).

Une prudence est requise en cas d'administration du rizatriptan chez la femme qui allaite. L'exposition du nourrisson peut être réduite en évitant d'allaiter pendant 12 heures après l’administration du rizatriptan.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La migraine ou le traitement par RIZATRIPTAN EG peut entraîner une somnolence chez certains patients. Des étourdissements ont également été rapportés chez certains patients

recevant du rizatriptan. Les patients doivent, par conséquent, apprécier leur aptitude à réaliser des tâches complexes lors des crises de migraine et après l'administration de rizatriptan.

4.8. Effets indésirables

Le rizatriptan (comprimé et comprimé orodispersible) a été évalué chez plus de 8630 patients adultes au cours d'études cliniques contrôlées dont la durée pouvait atteindre un an. Les effets indésirables les plus fréquents ont été: étourdissements, somnolence, et asthénie/fatigue. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques et/ou après la commercialisation:

Très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, 1/100), rares (? 1/10 000, 1/1 000), très rares (1/10 000), inconnu (ne pouvant pas être estimé à partir des données disponibles).

Affections immunologiques

Rare: réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réaction anaphylactoïde.

Troubles psychiatriques

Peu fréquents: désorientation, insomnie, nervosité.

Troubles du système nerveux

Fréquents: étourdissements, somnolence, paresthésie, céphalée, hypoesthésie, diminution de l'acuité mentale, tremblement.

Peu fréquents: ataxie, vertige, dysgueusie/sensation de mauvais goût.

Rares: syncope.

Inconnu: convulsion, syndrome sérotoninergique s.

Troubles oculaires

Peu fréquents: vision trouble.

Troubles cardiaques

Fréquents: palpitations, tachycardie.

Peu fréquents: arythmie, anomalies de l'ECG.

Rares: accident vasculaire cérébral (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients ayant des facteurs de risque prédictifs d'une maladie coronarienne) bradycardie.

Fréquence indéterminée: ischémie ou infarctus du myocarde (la plupart de ces effets indésirables ont été rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque prédictifs de maladie coronarienne).

Troubles vasculaires

Fréquents: bouffées de chaleur

Peu fréquents: hypertension artérielle

Inconnu: ischémie vasculaire périphérique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents: gêne pharyngée, dyspnée.

Rares: respiration sifflante.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: nausées, sécheresse de la bouche, vomissements, diarrhée

Peu fréquents: soif, dyspepsie.

Fréquence indéterminée: colite ischémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: bouffée vasomotrice, sueurs

Peu fréquents: prurit, urticaire, angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx) (pour l'angio-œdème, voir aussi rubrique 4.4), rash.

Rares: angio-œdème (par exemple œdème de la face, de la langue, du pharynx), rash, épidermolyse toxique nécrosante (pour l'angio-œdème, voir aussi rubrique 4.4).

Troubles musculosquelettiques, conjonctifs et osseux

Fréquents: sensations de lourdeur localisées.

Peu fréquents: douleur dans le cou, raideur, oppression localisée, faiblesse musculaire, douleur de la face, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: asthénie/fatigue, douleur abdominale ou thoracique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le rizatriptan à la dose de 40 mg (administré soit en une prise unique soit en deux prises avec un intervalle de 2 heures entre les prises) a été généralement bien toléré chez plus de 300 patients adultes; les étourdissements et la somnolence ont été les événements indésirables les plus fréquents ayant une relation de cause à effet avec le médicament.

Dans une étude de pharmacologie clinique au cours de laquelle 12 sujets adultes ont reçu du rizatriptan à des doses cumulées de 80 mg (administrées sur une période de 4 heures), 2 sujets ont présenté une syncope et/ou une bradycardie.

Un sujet, une femme âgée de 29 ans, a présenté des vomissements, une bradycardie, et des étourdissements qui ont commencé 3 heures après avoir reçu 80 mg de rizatriptan au total (administrés sur une période de 2 heures). Un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré, ayant répondu à l'atropine, a été observé une heure après le début des autres symptômes. Le second sujet, un homme âgé de 25 ans, a présenté un étourdissement transitoire, une syncope, une incontinence, et une pause systolique de 5 secondes (au monitoring ECG) immédiatement après

une ponction veineuse douloureuse.

La ponction veineuse avait été effectuée 2 heures après que le sujet eut reçu un total de 80 mg de rizatriptan (administré sur une période de 4 heures).

De plus, d'après la pharmacologie du rizatriptan, une hypertension artérielle ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après surdosage. Une épuration gastro-intestinale (par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon actif) doit être envisagée lorsque l'on suspecte un surdosage au RIZATRIPTAN EG. Une surveillance clinique et électrocardiographique doit être poursuivie pendant au moins 12 heures, même si l'on n'observe pas de signes cliniques.

Les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations sériques de rizatriptan sont inconnus.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: analgesiques, médicaments antimigraineux, agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (5HT1), Code ATC: N02CC04.

Le rizatriptan se lie sélectivement avec une grande affinité aux récepteurs humains 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et a peu ou pas d'effet ni d'activité pharmacologique sur les récepteurs 5-HT_2, 5-HT_3; sur les récepteurs $alpha_1$, $alpha_2$ ou bêta-adrénergiques, sur les récepteurs D1, D2 dopaminergiques, histaminergiques H1, muscariniques ou benzodiazépiniques.

L'activité thérapeutique du rizatriptan sur la migraine peut être attribuée à ces effets agonistes au niveau des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens extra-cérébraux dont on suppose qu'ils se dilatent lors d'une crise de migraine et sur les voies nerveuses sensitives trigéminées les innervant. L'activation de ces récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} peut entraîner la constriction des vaisseaux sanguins intracrâniens responsables de la douleur et l'inhibition de la libération de neuropeptides; cette inhibition entraîne une diminution de l'inflammation dans les tissus sensibles et de la transmission du signal de la douleur au niveau central par la voie trigéminée.

Effets pharmacodynamiques

Adultes

L'efficacité du rizatriptan dans le traitement des crises de migraine a été établie dans quatre études multicentriques contrôlées contre placebo qui ont inclus plus de 2000 patients ayant reçu 5 ou 10 mg de rizatriptan pendant une durée allant jusqu'à un an. La céphalée a été soulagée à partir de 30 minutes suivant la prise, et les taux de réponse (c'est-à-dire passage d'une douleur modérée ou sévère à une douleur absente ou légère) 2 heures après le traitement, ont été de 67-77 % avec le comprimé à 10 mg, de 60-63 % avec le comprimé à 5 mg et 23-40 % avec le placebo. Bien que les patients n'ayant pas répondu au traitement initial avec le rizatriptan n'aient pas reçu de deuxième dose pour la même crise, ils étaient néanmoins susceptibles de répondre au traitement lors d'une crise ultérieure. Le rizatriptan a diminué l'incapacité fonctionnelle et a soulagé les nausées, la photophobie et la phonophobie associées aux crises de migraine.

Le rizatriptan reste efficace dans les crises de migraine survenant pendant la période des règles, c'est-à-dire 3 jours avant ou après le début des règles.

Adolescents (12-17 ans)

L'efficacité du rizatriptan comme lyophilisat oral chez les patients pédiatriques (de 12 à 17 ans) a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus placebo en deux groupes parallèles, (n= 570). La population de patients devait avoir des antécédents de non réponse au traitement par AINS ou par paracétamol. Les patients ayant des céphalées qualifiées de migraines recevaient initialement le placebo ou le rizatriptan dans les 30 minutes suivant l'apparition des symptômes. Les patients inclus dans le bras placebo qui après 15 minutes n'avaient pas répondu étaient alors traités par du placebo ou du rizatriptan pour une crise de migraine. En utilisant une posologie basée sur le poids, les patients de 20 kg à 40 kg recevaient une dose de 5 mg de rizatriptan, et ceux de plus de 40 kg recevaient une dose de 10 mg de rizatriptan.

Dans cette étude portant sur une population enrichie, une différence de 9 % entre le traitement actif et le placebo a été observée sur le critère principal d'efficacité, de disparition de la douleur (diminution de la douleur de sévère à modérée à aucune douleur) 2 heures après le traitement (31 % sous rizatriptan contre 22 % sous placebo (p = 0,025)). Aucune différence significative n'a été trouvée sur le critère secondaire d'efficacité, soulagement de la douleur (diminution de la douleur sévère à modérée en douleur légère ou aucune douleur).

Enfants (6-11 ans)

L'efficacité du rizatriptan comme lyophilisat oral a également été évaluée chez des patients pédiatriques de 6 à 11 ans, dans le même essai clinique en phase aigüe, contrôlé contre placebo (n = 200). Le pourcentage de patients n'ayant plus de douleurs 2 heures après le traitement n'a pas été significativement différent chez les patients qui ont reçu du rizatriptan 5 et 10 mg, lyophilisat oral, comparé à ceux qui ont reçu du placebo (39,8 % contre 30,4 %, p = 0,269).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec des comprimés de rizatriptan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la migraine. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le rizatriptan est rapidement et complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité moyenne du comprimé par voie orale est d'environ 40-45 %, et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes en 1 - 1,5 heures environ (T_{max}). L'administration par voie orale de comprimés avec un petit déjeuner riche en graisses n'a pas eu d'effet sur le niveau d'absorption du rizatriptan, mais l'absorption a été retardée d'environ une heure.

Distribution

Le rizatriptan est peu lié (14 %) aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 140 litres chez l'homme, et 110 litres chez la femme.

Biotransformation

Le métabolisme du rizatriptan se fait principalement par désamination oxydative par la monoamine oxydase-A (MAO-A) en un métabolite indole acide acétique, qui n'est pas pharmacologiquement actif.

Le N-monodesméthyl-rizatriptan, un métabolite ayant une activité similaire à celle de la molécule mère au niveau des récepteurs $5HT_{1B/1D}$, est formé à un degré mineur mais ne contribue pas significativement à l'activité pharmacodynamique du rizatriptan.

Les concentrations plasmatiques de N-monodesméthyl-rizatriptan atteignent 14 % environ de celles de la molécule mère, et le N-monodesméthyl-rizatriptan est éliminé à un taux similaire.

D'autres métabolites mineurs incluent le N-oxyde, le composé 6-hydroxy, et le conjugué sulfate du métabolite 6-hydroxy. Aucun de ces métabolites mineurs n'est pharmacologiquement actif. Après administration orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, le rizatriptan représente environ 17 % de la radioactivité plasmatique circulante.

Elimination

Après administration intraveineuse, l'aire sous la courbe (ASC) augmente proportionnellement chez les hommes et presque proportionnellement chez les femmes avec des doses allant de 10 à 60 µg/kg. Après administration orale, l'ASC augmente presque proportionnellement avec des doses allant de 2,5 mg à 10 mg. La demi-vie plasmatique du rizatriptan chez les hommes et les femmes est en moyenne de 2-3 heures. La clairance plasmatique du rizatriptan est en moyenne d'environ 1000-1500 ml/min chez l'homme et d'environ 900-1100 ml/min chez la femme; environ 20-30 % de celle-ci est une clairance rénale. Après administration d'une dose orale de rizatriptan marqué au ^{14}C, environ 80 % de la radioactivité est excrétée dans les urines, et environ 10 % de la dose est excrétée dans les fèces. Ceci indique que les métabolites sont excrétés principalement par les reins.

Environ 14 % d'une dose orale est excrétée dans les urines sous forme de rizatriptan inchangé, ce qui est cohérent avec un effet de premier passage, alors que 51 % est excrétée sous forme de métabolite indole acide acétique. Pas plus de 1 % est excrété dans les urines sous forme de métabolite actif N-monodesméthyle.

Aucune accumulation médicamenteuse ne survient dans le plasma d'un jour sur l'autre si le rizatriptan est administré selon le schéma posologique maximal.

Caractéristiques des patients

Patients ayant une crise de migraine: une crise de migraine n'affecte pas la pharmacocinétique du rizatriptan.

Sexe: l'ASC du rizatriptan (10 mg par voie orale) a été de 25 % environ plus basse chez les hommes que chez les femmes, la Cmax a été de 11 % plus basse, et le Tmax est survenu environ au même moment. Cette différence pharmacocinétique apparente n'était pas cliniquement significative.

Sujets âgés: les concentrations plasmatiques du rizatriptan observées chez les sujets âgés (de 65 à 77 ans) après administration en comprimé ont été similaires à celles observées chez des adultes jeunes.

Population pédiatrique: Une étude pharmacocinétique du rizatriptan (avec la présentation lyophilisat oral) a été conduite chez des patients migraineux âgés de 6 à 17 ans. Les expositions moyennes après l'administration d'une dose unique de 5 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant entre 20 et 39 kg ou 10 mg de rizatriptan en lyophilisat oral à des patients pesant plus de 40 kg, ont été respectivement 15 % inférieures et 17 % supérieures comparées à celle observée après l'administration d'une dose unique de 10 mg de rizatriptan sous forme de lyophilisat oral chez l'adulte. La pertinence clinique de ces différences n'est pas établie.

Insuffisance hépatique (score de Child-Pugh 5-6): Après administration orale chez des patients ayant une insuffisance hépatique due à une cirrhose alcoolique d'intensité légère, les

concentrations plasmatiques du rizatriptan ont été similaires à celles observées chez des hommes et des femmes jeunes. Une augmentation significative de l'ASC (50 %) et de la Cmax (25 %) a été observée chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7). La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez des patients ayant un score de Child-Pugh >7 (insuffisance hépatique sévère).

Insuffisance rénale: chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine 10-60 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan administré en comprimé n'a pas été significativement différente de celle des sujets sains. Chez des patients hémodialysés (clairance de la créatinine 10 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du rizatriptan a été supérieure d'environ 44 % à celle des patients ayant une fonction rénale normale. La concentration plasmatique maximale du rizatriptan chez des patients ayant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré, a été similaire à celle des sujets sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et le développement, de pharmacologie de sécurité, de pharmacocinétique et du métabolisme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, maltodextrine, cellulose microcristalline, crospovidone, saccharine sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, arôme de menthe (maltodextrine, menthol naturel, amidon de maïs modifié).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 3, 6, 12 ou 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément a la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG LABO- LABORATOIRES EUROGENERICS
CENTRAL PARK
9-15 RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 216 915 7 3: 2 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 216 916 3 4: 3 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 216 918 6 3: 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 216 919 2 4: 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 216 920 0 6: 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.