

MAXALT[®]
(benzoato de rizatriptana), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos - 10 mg

Discos Liofilizados – 10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MAXALT[®] (benzoato de rizatriptana), MSD

APRESENTAÇÕES

MAXALT[®] comprimidos é apresentado na forma de comprimidos de 10 mg de benzoato de rizatriptana acondicionados em embalagem com 2 comprimidos.

MAXALT RPD[®] é apresentado na forma de discos liofilizados de 10 mg de benzoato de rizatriptana acondicionados em embalagem com 2 discos liofilizados.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MAXALT[®] Comprimidos 10 mg:

Cada comprimido contém 10 mg de rizatriptana (correspondente a 14,53 mg do sal de benzoato).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, óxido férrico (vermelho) e estearato de magnésio.

Discos liofilizados:

MAXALT RPD[®] 10 mg:

Cada disco liofilizado contém 10 mg de rizatriptana (correspondente a 14,53 mg do sal de benzoato).

Excipientes: gelatina, manitol, glicina, aspartamo, aroma de hortelã.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MAXALT[®] é indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca com ou sem aura.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MAXALT[®] Comprimidos

A eficácia de MAXALT[®] foi estabelecida em quatro estudos multicêntricos, controlados com placebo, que incluíram mais de 3.000 pacientes que apresentavam enxaqueca. Mais de 2.000 desses pacientes receberam MAXALT[®] 5 ou 10 mg durante até um ano. MAXALT[®] foi eficaz no tratamento agudo de crises de enxaqueca, como demonstrado pelas seguintes condições: a porcentagem de pacientes com alívio da cefaleia (redução da dor moderada ou grave para dor leve ou ausência de dor) avaliada em 0,5 até 4 horas pós-dose; a redução dos sintomas que acompanham a cefaleia; e o alívio da incapacidade funcional. O alívio da cefaleia ocorreu já desde os 30 minutos após a dose. Após 2 horas, a taxa de respostas foi de 67 – 77% com o comprimido de 10 mg, de 60 – 63% com o comprimido de 5 mg e de 23 – 40% com placebo. MAXALT[®] também foi eficaz no tratamento de cefaleias recorrentes após o tratamento bem-sucedido da crise inicial.

Em um grande estudo de avaliação de resposta à dose, as doses de 5 e 10 mg de MAXALT[®] forneceram alívio da cefaleia, sendo que muitos pacientes não apresentaram mais dor no período de 2 horas. MAXALT[®] reduziu a incapacidade funcional, proporcionando alívio de náuseas, fotofobia e fonofobia associadas às crises de enxaqueca. Muitos pacientes apresentaram ausência de dor e de incapacidade, e menos pacientes necessitaram de medicação analgésica e/ou antiemética com a dose de 10 mg em comparação à dose de 5 mg (Tabela 1). MAXALT[®] 10 mg proporcionou alívio precoce e taxa de resposta geral maior em comparação a MAXALT[®] 5 mg (Figura 1).

Tabela 1
Eficácia em 2 horas após o tratamento com MAXALT®

(% de pacientes)

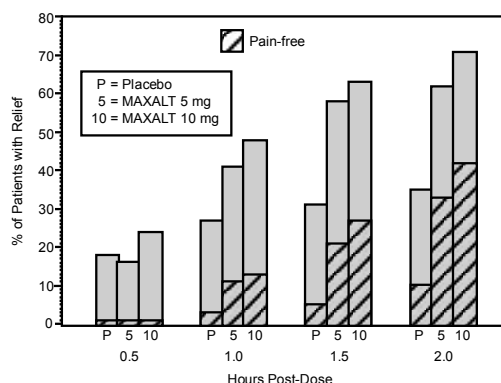
<i>Avaliação do Resultado</i>	<i>Placebo</i> <i>(n = 304)++</i>	<i>MAXALT® 5 mg</i> <i>(n = 458)++</i>	<i>MAXALT® 10 mg</i> <i>(n = 456)++</i>
Alívio da cefaleia	35	62**	71**,+
Ausência de dor	10	33**	42**,+
Sem náusea	53	68**	74**,+
Sem fotofobia	31	51**	58**,+
Sem fonofobia	46	62**	67**
Alívio da incapacidade	57	73**	79**,+
Sem incapacidade	18	38**	46**,+
Uso adicional de analgésicos / antieméticos	42	22**	17**,+

** p < 0,01 comparado com placebo

+ p < 0,05 comparado com MAXALT® 5 mg

++ n = pacientes tratados inicialmente

Figura 1
Alívio+++ Após Tratamento com MAXALT®



+++ Redução da cefaleia (dor moderada a grave para ausência de dor ou dor leve).

Em um estudo à parte, foi demonstrado que a dose de 2,5 mg é ineficaz.

O tratamento de crises múltiplas de enxaqueca com MAXALT® foi avaliado em um estudo controlado com 407 pacientes; destes, 326 pacientes foram elegíveis para receber placebo para uma de suas crises. Foi observada taxa de resposta consistente durante o ciclo de quatro crises: em 2 horas pós-dose, aproximadamente 77% (variação 75 – 80%) dos pacientes tratados com MAXALT® 10 mg obtiveram alívio, em comparação a aproximadamente 37% (variação 28 – 55%) daqueles que receberam placebo. Quarenta e quatro a 49% dos pacientes que estavam recebendo MAXALT® apresentaram ausência da dor em 2 horas, comparado com 7 a 21% daqueles que receberam placebo. Dos 23% de pacientes que não apresentaram resposta para sua primeira crise em 2 horas após a dose de 10 mg de MAXALT®, 70% alcançaram resposta em 2 horas quando tratados com MAXALT® 10 mg para a segunda crise. Portanto, mais de 90% dos pacientes apresentaram resposta durante a primeira ou segunda crise, e a ausência de resposta na crise inicial não foi indicativa de ausência de resposta em uma crise subsequente.

Em dois estudos controlados com medicação ativa e placebo, a eficácia de MAXALT® foi comparada à da sumatriptana 50 ou 100 mg. O início dos efeitos foi mais rápido com MAXALT® 10 mg em comparação com sumatriptana 100 mg, como evidenciado pela taxa de resposta maior (alívio da cefaleia) 1 hora pós-dose (36,9% *versus* 27,9%). Além disso, mais pacientes apresentaram ausência de dor em 1,5 e 2 horas (23,6% e 40,3% *versus* 17,6% e 32,8%), ausência de incapacidade após 2 horas (41,6% *versus* 32,6%) e ausência de náuseas (75,3% *versus* 66,9% em 2 horas) após a administração de MAXALT® 10 mg quando em comparação à sumatriptana 100 mg. MAXALT® 5 mg foi comparável à sumatriptana 50 ou 100 mg durante 2 horas pós-dose (desfecho primário), período após o qual foi permitida a administração de medicação de resgate, tal como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), analgésicos opiáceos e/ou antieméticos. Mais pacientes tratados com sumatriptana 100 mg, em comparação a MAXALT® 5 mg, apresentaram ausência de dor em 2 horas (32,8% *versus* 25,0%) e alívio após 3 e 4 horas (83,5% *versus* 72,6% após 4 horas), enquanto mais pacientes que receberam MAXALT® 5 mg apresentaram ausência de náuseas em 0,5 a 2 horas.

MAXALT® melhorou o desempenho profissional e social, diminuindo a ansiedade e as preocupações associadas à enxaqueca, com base nas respostas a ser validadas de um questionário de qualidade específico para enxaqueca administrado 24 horas após a dosagem.

Em estudos controlados de longo prazo com duração de até 1 ano, 695 pacientes foram tratados com MAXALT® 5 mg para aproximadamente 16.000 crises de enxaqueca, e 817 pacientes foram tratados com MAXALT® 10 mg para aproximadamente 24.000 crises de enxaqueca. A taxa mediana de resposta 2 horas pós-dose se manteve ao longo do tempo. De maneira geral, MAXALT® 10 mg foi superior a MAXALT® 5 mg e a outros comparadores (diversas medicações escolhidas pelo médico) quanto a proporcionar alívio da cefaleia em 2 horas (90% *versus* 80% *versus* 70%), alívio completo para os pacientes (ausência de dor, 50% *versus* 35% *versus* 29%) e redução da necessidade de medicação adicional para enxaqueca.

A eficácia não foi afetada pela presença de aura ou por raça, sexo ou idade do paciente, duração do uso ou uso concomitante de medicamentos profiláticos comuns para enxaqueca (por exemplo, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos ou ácido valproico), ou contraceptivos orais.

Em dois estudos adicionais multicêntricos, randômicos e controlados com placebo que incluíram 1.038 pacientes do sexo feminino aos quais foi administrada rizatriptana, a eficácia não foi afetada em relação às menstruações. Em um único estudo realizado com adolescentes (n = 291), 66% dos pacientes alcançaram alívio da cefaleia em 2 horas com MAXALT® 5 mg comprimidos; isto não diferiu significativamente em relação ao placebo (56%).

MAXALT RPD®

A eficácia de MAXALT RPD® no tratamento agudo de crises de enxaqueca foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, randômicos, controlados com placebo, com delineamento semelhante ao dos estudos de MAXALT® comprimidos. O início do efeito ocorreu já aos 30 minutos após a dosagem. Em um estudo (n = 311), as taxas de alívio em 2 horas pós-dosagem observadas em pacientes tratados com MAXALT RPD® foram de aproximadamente 66% nos grupos MAXALT RPD® 5 mg e 10 mg, em comparação a 47% no grupo placebo. Em um grande estudo (n = 547), as taxas de alívio em 2 horas pós-dosagem foram de 59% nos pacientes tratados com MAXALT RPD® 5 mg, e de 74% após a administração de 10 mg, em comparação a 28% no grupo placebo. A dose de 10 mg foi superior à dose de 5 mg, após 2 horas. MAXALT RPD® também proporcionou alívio da incapacidade funcional, náuseas, fotofobia e fonofobia, as quais acompanhavam os episódios de enxaqueca.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A rizatriptana é um agonista serotoninérgico potente, ativo por via oral que, em ensaios de ligação de substâncias marcadas radioativamente e bioensaios farmacológicos funcionais, demonstrou atuar seletivamente nos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. A rizatriptana não exerce atividade clinicamente significativa nos subtipos dos receptores 5-HT₂ ou 5-HT₃, nem nos receptores alfa e betadrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos ou benzodiazepínicos.

A rizatriptana atua nos receptores craniovasculares 5-HT_{1B} causando constrição seletiva das artérias intracranianas extracerebrais que se acredita estarem dilatadas durante uma crise de enxaqueca. A vasodilatação dessas artérias e a estimulação das vias da dor do nervo sensorial trigêmeo têm sido consideradas os mecanismos subjacentes mais importantes na patogênese da enxaqueca. Em cães anestesiados, a rizatriptana reduz seletivamente o fluxo sanguíneo da artéria carótida e afeta, em menor intensidade, o fluxo sanguíneo na vasculatura das artérias coronária e pulmonar.

A rizatriptana também inibe as vias sensoriais cranianas, atuando nos receptores inibitórios 5-HT_{1D} periféricos e centrais presentes nos nervos trigêmeos de animais e seres humanos. Quando estimulados, esses nervos liberam peptídeos (por exemplo, substância P, peptídeo relacionado ao gene de calcitonina e neuroquinina A) que podem

proporcionar vasodilatação e inflamação em torno dos vasos sanguíneos em tecidos sensíveis, os quais transmitem informação nociceptiva para o sistema nervoso central. Em animais, a ativação dos receptores trigeminais 5-HT_{1D} pela rizatriptana impede a liberação desses peptídeos, resultando em redução da dilatação dos vasos sanguíneos sensíveis, redução da inflamação da dura-máter e redução da transmissão central da dor. Esse conjunto de ações também pode contribuir para a eficácia clínica da rizatriptana no alívio da enxaqueca.

In vitro, a rizatriptana apresenta efeitos constritores agonistas parciais, apenas fracos em segmentos isolados da artéria coronária de seres humanos. Esse achado é compatível com a ausência de atividade nos receptores 5-HT_{2A}, reconhecidos por mediar a contração nesses vasos sanguíneos.

Farmacocinética

Absorção: a rizatriptana é rápida e completamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade oral média do comprimido é de aproximadamente 40%-45% e as concentrações plasmáticas máximas médias ($C_{\text{máx}}$) são alcançadas em aproximadamente 1-1,5 hora ($T_{\text{máx}}$). O grau de absorção da rizatriptana em comprimidos não foi afetado quando administrada uma dose oral com jejum rico em gorduras, contudo houve pequeno retardamento da absorção. Em estudos clínicos, MAXALT[®] foi administrado independentemente das refeições. A biodisponibilidade e a $C_{\text{máx}}$ dos discos de MAXALT RPD[®] e dos comprimidos são semelhantes. A taxa de absorção aparente é pouco mais lenta, resultando em $T_{\text{máx}}$ média de 1,6-2,5 horas.

Distribuição: a rizatriptana apresenta taxa de ligação mínima (14%) às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de aproximadamente 140 litros em homens e 110 litros em mulheres.

Estudos em ratos indicam que a rizatriptana atravessa a barreira hematoencefálica em uma extensão limitada.

Metabolismo: a principal via metabólica para o metabolismo da rizatriptana é a desaminação oxidativa pela monoaminoxidase-A (MAO-A) para o metabólito ácido indolacético, que não é farmacologicamente ativo. A N-monodesmetil-rizatriptana, um metabólito com atividade semelhante à do fármaco-mãe no receptor 5-HT_{1B/1D}, é formado em menor extensão, mas não contribui significativamente para a atividade farmacodinâmica da rizatriptana. As concentrações plasmáticas de N-monodesmetil-rizatriptana representam aproximadamente 14% das concentrações do fármaco-mãe; as taxas de eliminação desse metabólito e do fármaco-mãe são semelhantes. Outros metabólitos de menor importância incluem o N-óxido, o composto 6-hidróxi e o conjugado sulfato do metabólito 6-hidróxi. Nenhum desses metabólitos é farmacologicamente ativo. Após administração oral de rizatriptana marcada com ¹⁴C, a rizatriptana é responsável por cerca de 17% da radioatividade circulante no plasma.

- Interações Farmacocinéticas: foram conduzidos estudos de interação farmacocinética com o inibidor da MAO-A moclobemida; com o inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI) paroxetina; com o propranolol e dois outros betabloqueadores, nadolol e metoprolol; e com anticoncepcionais orais. Interações significativas foram observadas com o inibidor da MAO-A e com o propranolol (veja **INTERAÇÕES**

MEDICAMENTOSAS).

- Isoformas do citocromo P450: a rizatriptana não é um inibidor da atividade das isoformas 3A4/5, 1A2, 2C9, 2C19 ou 2E1 do citocromo P450 do fígado humano; entretanto, a rizatriptana é um inibidor competitivo (K_i = 1400 nM) da isoforma 2D6 do citocromo P450, mas somente em concentrações altas sem importância clínica.

Eliminação: a meia-vida plasmática da rizatriptana em homens e mulheres é de 2-3 horas, em média. A farmacocinética da rizatriptana após doses intravenosas ≤ 60 µg/kg é linear em homens e quase linear em mulheres. A depuração plasmática da rizatriptana é de cerca de 1.000-1.500 mL/min em homens e cerca de 900-1.100 mL/min em mulheres, em média; cerca de 20%-30% dessa depuração ocorre por via renal. Após administração oral de uma dose de rizatriptana marcada com ¹⁴C, cerca de 80% da radioatividade é excretada na urina e cerca de 10% da dose é excretada nas fezes. Isto mostra que os metabólitos são excretados principalmente pelos rins.

Após administração oral de 2,5 mg a 10 mg, a farmacocinética da rizatriptana é quase linear. De forma compatível com o metabolismo de primeira passagem, aproximadamente 14% de uma dose oral é excretada na urina como rizatriptana inalterada, enquanto 51% são excretados na forma do metabólito ácido indolacético. Quando MAXALT[®] 10 mg foi administrado a cada 2 horas em três doses durante quatro dias consecutivos, as concentrações plasmáticas da rizatriptana aumentaram a cada dia, de modo compatível com sua $t_{1/2}$, mas não ocorreu acúmulo do medicamento no plasma de um dia para o outro.

Farmacodinâmica

Em homens e mulheres jovens saudáveis que receberam doses máximas de MAXALT[®] (3 doses de 10 mg a cada 2 horas), foram observados pequenos aumentos da pressão arterial (aproximadamente 2-3 mmHg) que não foram clinicamente significativos. Durante a monitorização de longo prazo de pacientes com enxaqueca em estudos controlados, não se observaram efeitos relevantes sobre a pressão arterial ou a frequência cardíaca.

A rizatriptana administrada por via oral, na dose de 40 mg, não alterou o fluxo sanguíneo cerebral regional ou a velocidade do sangue na artéria cerebral média em homens saudáveis.

Em um estudo com homens saudáveis, MAXALT® 10 mg produziu vasoconstrição periférica temporária e leve (aumento de 5,1 mmHg no gradiente de pressão arterial sistólica do pé-braço). Em contrapartida, a injeção intravenosa de 0,25 mg de ergotamina causou aumento de 14,6 mmHg no gradiente de pressão arterial sistólica do pé-braço. A administração concomitante de ergotamina e rizatriptana causou aumento desse gradiente semelhante ao causado pela administração isolada de ergotamina.

Foram estudados os efeitos eletrocardiográficos de duas doses de 10 mg de MAXALT®, administradas com intervalo de 2 horas, em 157 pacientes com enxaqueca (faixa etária de 18 a 72 anos) durante uma crise de enxaqueca. Não se observou evidência de isquemia miocárdica, conforme definido por critérios de ECG-padrão. No ECG, não foram observados efeitos clinicamente relevantes.

Em um estudo envolvendo homens saudáveis, os efeitos de 10 mg e 15 mg de rizatriptana foram pesquisados em uma bateria de testes de reflexos simpáticos comparativamente ao placebo e a um simpatolítico, a clonidina. Não foram demonstrados efeitos da rizatriptana sobre os reflexos simpáticos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MAXALT® é contraindicado para pacientes:

- com hipersensibilidade à rizatriptana ou a qualquer um de seus componentes;
- que estejam recebendo concomitantemente inibidores da monoaminoxidase (MAO); MAXALT® também não deve ser utilizado antes de completar 2 semanas de descontinuação do tratamento com inibidores da MAO (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Metabolismo**: Interações Farmacocinéticas).

Com base no mecanismo de ação dessa classe de compostos, MAXALT® também é contraindicado para pacientes com:

- hipertensão não controlada;
- doença arterial coronariana estabelecida, incluindo cardiopatia isquêmica (angina *pectoris*, histórico de infarto do miocárdio ou isquemia silenciosa documentada), sinais e sintomas de cardiopatia isquêmica ou angina de Prinzmetal;
- histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT);
- doença vascular periférica, incluindo (mas não limitado a) doença isquêmica do intestino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

MAXALT® deve ser administrado apenas quando o diagnóstico de enxaqueca for claramente estabelecido.

MAXALT® não deve ser administrado a pacientes com enxaqueca basilar ou hemiplégica.

MAXALT® não deve ser utilizado para tratar cefaleias “atípicas”; ou seja, cefaleias que possam estar associadas com afecções clínicas potencialmente graves (por exemplo, acidente vascular cerebral, ruptura de aneurisma), nas quais a vasoconstrição vascular cerebral pode ser prejudicial. Existem raros relatos de eventos coronarianos graves com essa classe de medicamentos, inclusive com MAXALT® (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Antes de prescrever esse medicamento, deve-se considerar uma avaliação cardiovascular dos pacientes com risco de doença arterial coronariana (DAC) (por exemplo, pacientes com hipertensão, diabéticos, fumantes e pacientes com histórico familiar significativo de DAC). Os pacientes com DAC estabelecida não devem ser tratados com MAXALT® (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). Outros agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D} (por exemplo, sumatriptana) não devem ser utilizados concomitantemente com MAXALT®.

A administração de medicamentos semelhantes à ergotamina (por exemplo, ergotamina, diidro-ergotamina ou metiserghida) e MAXALT®, com intervalos inferiores a 6 horas, não é recomendada. Embora efeitos vasoespásticos aditivos não tenham sido observados em um estudo de farmacologia clínica no qual 16 homens saudáveis receberam a rizatriptana por via oral e a ergotamina por via parenteral, teoricamente, esses efeitos aditivos são possíveis.

Casos potencialmente fatais de síndrome serotoninérgica foram relatados durante o uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)/inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs) e triptanas. Se o tratamento concomitante com MAXALT® e um SSRI (por exemplo, sertralina, oxalato de escitalopram ou fluoxetina) ou SNRI (venlafaxina, duloxetine) for clinicamente justificado, recomenda-se a monitoração cautelosa do paciente, especialmente durante o início do tratamento e elevações da dose. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (como agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia) (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

O uso excessivo de medicamentos para enxaqueca aguda (por exemplo, ergotamina, triptanos, opióides, ou uma combinação de drogas por 10 ou mais dias por mês) pode levar à exacerbação de cefaleia (dor de cabeça por uso excessivo de medicação).

A dor de cabeça por uso excessivo de medicação pode parecer com as dores de cabeça diárias da enxaqueca, ou como um aumento significativo na frequência das crises de enxaqueca. Desintoxicação dos pacientes, incluindo a retirada das drogas em demasia, e no tratamento de sintomas de abstinência (que muitas vezes inclui um agravamento da dor de cabeça transiente) pode ser necessária.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina. Pacientes com fenilcetonúria devem ser informados de que os discos liofilizados contêm fenilalanina (componente do aspartamo). Cada disco liofilizado de MAXALT RPD® 10 mg contém o equivalente a 2,10 mg de fenilalanina.

Gravidez: Categoria de risco B.

Não há estudos clínicos da rizatriptana em mulheres grávidas.

Não foram observados efeitos sobre o feto ou malformações fetais relacionados ao tratamento em estudos de toxicidade quanto a desenvolvimento e reprodução conduzidos em ratos e coelhos; nem foram detectados efeitos adversos em nenhum parâmetro de reprodução durante o início ou o final da gestação ou durante o período de lactação. Nesses estudos, houve elevada exposição da mãe, do tecido fetal e do leite ao medicamento.

Como os estudos de toxicidade na reprodução e no desenvolvimento em animais nem sempre são indicativos da resposta em seres humanos, MAXALT® somente deve ser utilizado durante a gravidez se estritamente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Nutrizes: a rizatriptana é excretada no leite de ratas nutrízes; entretanto, não existem dados em seres humanos.

Uso pediátrico: não foram avaliadas a segurança e a eficácia da rizatriptana em pacientes pediátricos; portanto, não se recomenda o uso de MAXALT® para pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade.

Uso em idosos: a farmacocinética da rizatriptana foi semelhante em idosos (idade ≥ 65 anos) e em adultos mais jovens. Como a enxaqueca ocorre com pouca frequência em idosos, a experiência clínica com MAXALT® nesses pacientes é limitada. Em estudos clínicos, não houve diferenças evidentes de eficácia ou na taxa de experiências adversas entre os pacientes com idade abaixo e acima de 65 anos (n=17).

Efeitos na capacidade para dirigir e operar máquinas: a enxaqueca ou o tratamento com MAXALT® podem causar sonolência em alguns pacientes. Alguns pacientes tratados com MAXALT® também relataram tontura. Portanto, os pacientes devem avaliar sua capacidade para realizar tarefas complexas durante as crises de enxaqueca e após a administração de MAXALT®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase: a rizatriptana é metabolizada principalmente pela monoaminoxidase do subtipo “A” (MAO-A). As concentrações plasmáticas da rizatriptana e de seu metabólito ativo N-monodesmetil aumentaram com a administração concomitante de um inibidor reversível e seletivo da MAO-A. São esperados efeitos semelhantes ou maiores com inibidores irreversíveis e não seletivos da MAO. A administração de MAXALT® para pacientes que estejam utilizando inibidores da MAO é contraindicada (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Betabloqueadores: as concentrações plasmáticas da rizatriptana podem aumentar com a administração concomitante de propranolol. Esse aumento deve-se mais provavelmente à interação metabólica de primeira passagem entre os dois fármacos, uma vez que a MAO-A atua no metabolismo da rizatriptana e do propranolol. Em pacientes que estão recebendo propranolol, deve-se utilizar a dose de 5 mg de MAXALT®. Como a dose de 5 mg não está disponível no Brasil, pacientes em tratamento com propranolol não devem utilizar MAXALT® (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Não foi observada interação farmacocinética entre a rizatriptana e os betabloqueadores nadolol ou metoprolol. Dados *in vitro* indicam que não deve ocorrer interação farmacocinética com o timolol ou o atenolol.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina/ inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina e síndrome serotoninérgica: casos potencialmente fatais de síndrome serotoninérgica foram relatados durante o uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) ou inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRI) e triptanas (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

MAXALT RPD® vem em um blister embalado em um sachê externo de alumínio. Os pacientes devem ser orientados para a somente retirar o blister do sachê de alumínio no momento de sua utilização.

Prazo de validade: para MAXALT® comprimidos, 36 meses, para MAXALT RPD®, 18 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência:

MAXALT® Comprimido: comprimido rosa claro em forma de cápsula, com “MSD 267” gravado de um lado e “MAXALT” gravado do outro lado.

MAXALT RPD®: disco de rápida dissolução, redondo, branco a quase branco com uma superfície plana ou levemente irregular com a inscrição de um quadrado modificado de um lado e o outro lado plano.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

MAXALT® - Comprimidos

A dose recomendada é de 10 mg. A experiência clínica mostrou que essa dose proporciona benefício clínico ideal. O início do alívio (ou seja, desaparecimento da cefaleia ou redução da intensidade para grau leve) pode ocorrer 30 minutos após a administração.

Repetição da dose: as doses devem ser administradas com, pelo menos, 2 horas de intervalo; a dose total administrada em um período de 24 horas não deve exceder 30 mg.

- **Recorrência da cefaleia no período de 24 horas:** se o paciente apresentar cefaleia após ter obtido alívio para a crise inicial, podem ser administradas doses adicionais, respeitando-se os limites posológicos descritos no item anterior.
- **Ausência de resposta:** a eficácia de uma segunda dose para o tratamento da mesma crise, quando não houve resposta à dose inicial, não foi avaliada em estudos controlados. Estudos clínicos mostraram que os pacientes que não respondem ao tratamento de uma crise podem responder ao tratamento das crises subsequentes.

Pacientes tratados com propranolol: para esses pacientes, deve-se utilizar a dose de 5 mg de MAXALT® até o máximo 3 vezes em um período de 24 horas (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3**).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética, Metabolismo: Interações

Farmacocinéticas). Como a dose de 5 mg não está disponível no Brasil, pacientes em tratamento com propranolol não devem utilizar MAXALT®.

MAXALT RPD® - Discos Liofilizados

MAXALT RPD® pode ser administrado como alternativa ao comprimido, utilizando-se a mesma posologia recomendada. Não há necessidade de administrar líquidos.

O disco é embalado em um blister dentro de um sachê de alumínio (bolsa). Os pacientes devem ser orientados a retirar o disco do blister apenas quando forem tomar o medicamento. O blister deve então ser aberto com as mãos secas e o disco colocado sobre a língua, onde se dissolverá e será engolido com a saliva.

9. REAÇÕES ADVERSAS

MAXALT® foi avaliado durante até um ano em mais de 3.600 pacientes em estudos clínicos controlados. As experiências adversas muito comuns (ocorre em $\geq 10\%$ dos pacientes que utilizam este medicamento) foram tontura, sonolência e astenia/fadiga. Outras experiências adversas em pacientes tratados com uma ou mais doses de MAXALT® durante estudos clínicos de curto prazo (incidência $\geq 1\%$ e maior do que a observada com o placebo) ou de longa duração (incidência $\geq 1\%$) incluíram, em ordem decrescente de frequência nos sistemas orgânicos: **organismo em geral:** dor torácica, dor abdominal; **sistema cardiovascular:** palpitação, taquicardia; **sistema digestivo:** náuseas, vômitos, boca seca, diarreia, dispepsia, sede; **musculoesquelético:** dor no pescoço, rigidez, opressão localizada, tensão localizada, fraqueza muscular; **sistema nervoso:** cefaleia, parestesia, redução da acuidade mental, insônia, hipoestesia, tremor, ataxia, nervosismo, vertigem, desorientação; **sistema respiratório:** desconforto faríngeo, dispneia; **pele:** rubor, prurido, sudorese; **sentidos especiais:** visão embaçada; **urogenital:** fogachos.

Reações raras (ocorre entre $0,01\%$ e $\leq 0,1\%$ dos pacientes que utilizam este medicamento): síncope e hipertensão. O perfil de reações adversas observado com os discos de MAXALT RPD® foi semelhante ao observado com os comprimidos de MAXALT®.

Experiência após a comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas muito raramente e a maioria em pacientes com fatores de risco preditivos de doença arterial coronária (DAC): isquemia miocárdica, infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular.

As reações adversas a seguir também foram relatadas:

hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade, anafilaxia/reações anafilactoides, angioedema (isto é, edema da face, da língua e da faringe), sibilos; urticária, erupção cutânea, necrólise epidérmica tóxica;

musculoesquelético: dor facial, mialgia; **sentidos especiais:** disgeusia (alteração do paladar); **sistema nervoso:** síndrome serotoninérgica, convulsão; **distúrbios vasculares:** isquemia vascular periférica; **desordens cardíacas:** colite isquêmica; **investigações:** anormalidades no ECG.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve relato de superdosagem de MAXALT® durante os estudos clínicos.

A rizatriptana 40 mg (administrada em dose única ou em duas doses, com intervalo de 2 horas entre as doses) geralmente foi bem tolerada em mais de 300 pacientes; tontura e sonolência foram os efeitos adversos mais comuns relacionados ao medicamento.

Em um estudo de farmacologia clínica no qual 12 indivíduos receberam rizatriptana em doses totais cumulativas de 80 mg (administradas durante quatro horas), dois indivíduos apresentaram síncope e/ou bradicardia. Uma paciente de 29 anos de idade apresentou vômitos, bradicardia e tontura três horas após receber 80 mg de rizatriptana (administradas durante duas horas). Observou-se bloqueio AV de terceiro grau, que respondeu à atropina uma hora após o início dos outros sintomas. Outro indivíduo, um homem de 25 anos de idade, apresentou tontura temporária, síncope, incontinência e uma pausa sistólica de 5 segundos (ao monitor de ECG) imediatamente após uma venopunção dolorosa feita duas horas depois da administração de 80 mg de rizatriptana (administrada durante quatro horas).

Além disso, com base na farmacologia da rizatriptana, a superdosagem poderia resultar em hipertensão ou outros sintomas cardiovasculares mais graves. Deve-se considerar o procedimento de descontaminação gastrointestinal (por exemplo, lavagem gástrica seguida de administração de carvão ativado) em pacientes com suspeita de superdosagem com MAXALT®. Deve-se manter a monitoração clínica e eletrocardiográfica durante pelo menos 12 horas, mesmo se não forem observados sintomas clínicos.

Os efeitos da hemodiálise ou da diálise peritoneal sobre as concentrações séricas da rizatriptana são desconhecidos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0014

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

SAC 0800-708-1818

supera.atende@superafarma.com.br

SUPERA

MAXALT® Comprimidos

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU

Reino Unido

Embalado por:
Frosst Ibérica S.A.
Via Complutense, 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid
Espanha

MAXALT RPD®
Fabricado por:
Catalent UK Swindon Zydis Limited.
Frankland Road, Blagrove, Swindon, SN5 8RU
Reino Unido

Embalado por
Frosst Ibérica S.A.
Via Complutense, 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid
Espanha

Venda sob prescrição médica.

MAXALT_BU 05_062012_VPS



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

[illegible]