

Maxalt[®]
(benzoato de rizatriptana), MSD

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

MAXALT[®] é apresentado em cartuchos contendo 2 comprimidos de 10 mg de benzoato de rizatriptana.

MAXALT RPD[®] é apresentado em cartuchos contendo 2 discos liofilizados de 10 mg.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Os ingredientes inativos são: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, óxido de ferro vermelho e estearato de magnésio.

Cada disco liofilizado de MAXALT RPD[®] contém 10 mg de rizatriptana (correspondente a 14,53 mg do sal de benzoato).

Os ingredientes inativos são: gelatina, manitol, glicina, aspartamo, aroma de hortelã.

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

MAXALT[®] é um medicamento indicado para o tratamento agudo de crises de enxaqueca com ou sem aura. Conserve em temperatura entre 15 e 30°C. Atenção: somente retirar da embalagem o disco de MAXALT RPD[®] (discos de dissolução rápida) no momento de sua utilização. Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar sua saúde. Informe seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando. As doses de MAXALT[®] comprimidos devem ser separadas por um intervalo de pelo menos 2 horas; não ingerir mais de 30 mg em um período de 24 horas. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. MAXALT[®], em geral, é bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns foram tontura, sonolência e astenia/fadiga. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MAXALT[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à rizatriptana ou a qualquer um de seus componentes.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Efeitos colaterais associados a MAXALT[®] podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir e/ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 receptores subtipos 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 de 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 peptídios (p.ex., substância P, peptídio relacionado ao gene de calcitonina e neurocinina 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 peptídios, resultando em redução da dilatação dos vasos sanguíneos sensíveis, redução da inflamação da duramater 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 sua 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_{máx}) são alcançadas em aproximadamente 1-1,5 hora (T_{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_{máx} dos discos de MAXALT RPD[®] e dos comprimidos são semelhantes. A velocidade aparente de absorção é um pouco mais lenta, resultando em T_{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 indol acético, 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 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, IA2, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ^{14}C , 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. 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 de metabólito ácido indol acético.

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 sucessivos sobre a pressão arterial ou a frequência cardíaca.

Administrada por via oral a rizatriptana, 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 transitória e leve (aumento de 5,1 mmHg no gradiente de pressão arterial sistólica dedo do pé-braço). Em contrapartida, a injeção intravenosa de 0,25 mg de ergotamina provocou aumento de 14,6 mmHg no gradiente de pressão arterial sistólica dedo 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 de importância clínica.

Em um estudo envolvendo homens saudáveis, os efeitos da rizatriptana, 10 mg e 15 mg, foram investigados 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.

INDICAÇÃO

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

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 da terapia com inibidores da MAO (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 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 coronária estabelecida, incluindo cardiopatia isquêmica (angina, histórico de infarto do miocárdio ou isquemia silenciosa documentada), sinais e sintomas de cardiopatia isquêmica ou angina de Prinzmetal.

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 hemipléica.**

MAXALT® não deve ser utilizado para tratar cefaléias “atípicas”; ou seja, cefaléias que possam estar associadas com afecções clínicas potencialmente graves (p.ex., 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 coronária (DAC) (por exemplo, pacientes com hipertensão, diabéticos, fumantes e pacientes com histórico familiar de DAC significativo). Os pacientes com DAC estabelecida não devem ser tratados com MAXALT® (veja CONTRAINDICAÇÕES). Outros agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D} (por exemplo, sumatriptano) não devem ser utilizados concomitantemente com MAXALT®.**

A administração de medicamentos semelhantes à ergotamina (por exemplo, ergotamina, diidro-ergotamina ou metisergida) e MAXALT®, em 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.

Fenilcetonúricos: pacientes com fenilcetonúria devem ser informados de que os discos liofilizados contêm fenilalanina (um componente do aspartamo). Cada disco liofilizado de 10 mg contém o equivalente a 2,10 mg de fenilalanina.

Gravidez

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 no desenvolvimento e na 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, a exposição da mãe, do tecido fetal e do leite ao medicamento foi elevada.

Como os estudos de toxicidade na reprodução e no desenvolvimento em animais nem sempre prognosticam a resposta em seres humanos, **MAXALT[®] somente deve ser utilizado durante a gravidez quando for estritamente necessário.**

Nutrizes

A rizatriptana é excretada no leite de ratas nutrizes; 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 \geq 65 anos) e em adultos mais jovens. Como a enxaqueca ocorre com pouca frequência no idoso, a experiência clínica com MAXALT[®] nesses pacientes é limitada. Em estudos clínicos, não houve diferenças evidentes de eficácia ou de frequência 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[®].

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, seletivo da MAO-A. São esperados efeitos semelhantes ou maiores com inibidores irreversíveis, 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 ADMINISTRAÇÃO**). 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.

REAÇÕES ADVERSAS

MAXALT[®] foi avaliado durante até um ano em mais de 3.600 pacientes em estudos clínicos controlados. As experiências adversas mais comuns foram tontura, sonolência e astenia/fadiga. Outras experiências adversas em

pacientes tratados com uma ou mais doses de MAXALT[®] durante estudos clínicos agudos (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; *cardiovascular*: palpitação, taquicardia; *digestivo*: náuseas, vômitos, boca seca, diarreia, dispepsia, sede; *musculoesquelético*: dor no pescoço, rigidez, opressão regional, tensão regional, fraqueza muscular; *sistema nervoso*: cefaléia, parestesia, redução da acuidade mental, insônia, hipoestesia, tremor, ataxia, nervosismo, vertigem, desorientação; *respiratório*: desconforto faríngeo, dispnéia; *pele*: rubor da face e do pescoço, prurido, sudorese; *sentidos especiais*: visão embaçada; *urogenital*: fogachos.

Raramente ocorreram síncope e hipertensão (\leq 0,1% dos pacientes).

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: angioedema (isto é, edema da face, da língua e da faringe), chiados; urticária, erupção cutânea, necrose epidérmica tóxica; *Sentidos Especiais*: disgeusia (alteração do paladar).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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 cefaléia 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 cefaléia dentro de 24 horas*: se o paciente apresentar cefaléia 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, 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

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

SUPERDOSAGEM

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 tolerado em mais de 300 pacientes; tontura e sonolência foram os efeitos adversos relacionados ao medicamento mais comuns.

Em um estudo de farmacologia clínica no qual 12 indivíduos receberam rizatriptana em doses totais cumulativas de 80 mg (administradas em 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 um período de 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 transitória, síncope, incontinência e uma pausa sistólica de 5 segundos (ao monitor de ECG) imediatamente após uma venipuntura dolorosa feita duas horas depois da administração de 80 mg de rizatriptana (administrada durante um período de 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.

PACIENTES IDOSOS

A farmacocinética da rizatriptana foi semelhante em idosos (idade \geq 65 anos) e em adultos mais jovens. Como a enxaqueca ocorre com pouca frequência no idoso, a experiência clínica com MAXALT® nesses pacientes é limitada. Em estudos clínicos, não houve diferenças evidentes de eficácia ou de frequência de experiências adversas entre os pacientes com idade abaixo e acima de 65 anos (n=17).

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0014

Farmacêutico Responsável: 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

MAXALT® 10 mg

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Ltd. - Shotton Lane, Cramlington

Northumberland NE23 3JU - Reino Unido

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
Madri – Espanha

SAC 0800-708-1818
supera.atende@superafarma.com.br



MAXALT_BU 04_022001