

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD™.
Liofilizado Oral de Disolución Instantánea.
(rizatriptán benzoato, MSD)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

08 AGO 2012

N° Ref.: MT361819/12
N° Registro: F-1790/09
Firma Profesional: [Firma]

I. CLASE TERAPÉUTICA

Rizatriptán es un agente anti-migrañoso, el cual es un agonista selectivo del receptor de 5-hidroxitriptamina_{1B/1D} (5-HT_{1B/1D}).

II. INDICACIONES

MAXALT RPD está indicado para el tratamiento de ataques agudos de migraña con o sin aura en adultos y en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad **y que pesen 40 kg o más.**

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada en adultos es 10 mg. La experiencia clínica ha demostrado que ésta dosis provee el óptimo beneficio clínico.

El comienzo del alivio (i.e., reducción de dolor de cabeza a leve o ninguno) puede ocurrir dentro de 30 minutos después de la dosis.

Redosificación en adultos: Las dosis deben estar separadas por al menos 2 horas; no más de 30 mg deben ser tomados en un período de 24 horas.

• *Para el dolor de cabeza recurrente dentro de 24 horas:* Si el dolor de cabeza retorna luego del alivio del ataque inicial, otras dosis deben ser tomadas. Deben ser respetados los límites de redosificación enunciados anteriormente.

• *Después de una respuesta negativa al tratamiento:* La efectividad de una segunda dosis para el tratamiento del mismo ataque, cuando una dosis inicial es inefectiva, no ha sido examinada en estudios clínicos controlados.

- Estudios clínicos han mostrado que en pacientes adultos quienes no responden al tratamiento de un ataque son aún probables a responder al tratamiento para ataques subsecuentes.

Pacientes que reciben propranolol: En pacientes adultos que reciben propranolol, la dosis de 5-mg de MAXALT debe ser usada, hasta un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas (dosis no comercializada en Chile) MAXALT RPD 10 mg no debe ser usado en pacientes que reciben propranolol. (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MAXALT
(Rizatriptán benzoato, MSD)

PC-MXT-R-032012

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg

La administración de MAXALT RPD con líquido no es necesaria.

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

~~La dosificación se basa en el peso corporal del paciente. Los pacientes que pesen menos de 40 kg (88 lb) deben recibir una sola dosis de 5 mg de MAXALT RPD y pacientes con un peso de 40 kg (88 lb) o más deben recibir una dosis única de 10 mg de MAXALT RPD dentro de un período de 24 horas.~~

Redosificación: La eficacia y seguridad del tratamiento con más de una dosis de MAXALT RPD dentro de 24 horas en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad no han sido evaluadas.

Uso concomitante de propranolol en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad: Para los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, con un peso \geq 40 kg (88 lb), use la dosis de 5 mg de MAXALT RPD (**dosis no comercializada en Chile**) cuando se utiliza de forma concomitante con propranolol. El uso de MAXALT RPD en los pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg (88 lb) y actualmente está tomando propranolol no se recomienda. (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Uso en niños (menores de 12 años de edad)

La eficacia de rizatriptán en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, su uso en este grupo de edad no se recomienda.

El liofilizado es envasado en un blister dentro de un sobre exterior de aluminio. Los pacientes deben ser instruidos de no remover el blister desde el sobre exterior de aluminio hasta justo previo a la dosificación. El blister pack debe entonces ser abierto con las manos secas y colocado el liofilizado sobre la lengua, donde éste se disolverá y será tragado con la saliva.

IV. CONTRAINDICACIONES

MAXALT está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a rizatriptán o alguno de los ingredientes.
- Administración concomitante de inhibidores de monoamino oxidasa (MAO), o uso dentro de las 2 semanas de discontinuación de terapia inhibitoria de la MAO (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Basado sobre el mecanismo de acción de esta clase de compuestos, MAXALT es también contraindicado en pacientes con:

- Hipertensión no controlada.
- Enfermedad arteriocoronaria existente, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica (angina pectoris, historia de infarto al miocardio, o isquemia silenciosa documentada), signos y síntomas de enfermedad cardíaca isquémica, o angina Prinzmetal.
- Historia de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT).
- Enfermedad vascular periférica, incluyendo (pero no limitados a) enfermedad isquémica del intestino.

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg****V. PRECAUCIONES**

MAXALT debe ser solamente administrado a pacientes en quienes un diagnóstico claro de migraña ha sido establecido. MAXALT no debe ser administrado a pacientes con migraña basilar o hemipléjica.

MAXALT no debe ser usado para tratar dolores de cabeza "atípicos", i.e., esos que pueden ser asociados con condiciones médicas potencialmente serias (ej., apoplejía, ruptura de aneurisma) en que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser peligrosa.

Ha habido reportes poco comunes de eventos coronarios serios con esta clase de medicamentos incluyendo MAXALT (Ver EFECTOS COLATERALES). Previo a prescribir este medicamento, una evaluación cardiovascular debe ser considerada en pacientes en riesgo por cardiopatía coronaria [ej., pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores, y aquellos con marcada historia familiar por cardiopatía coronaria]. En aquellos pacientes que ya tienen cardiopatía coronaria establecida no debe administrarse MAXALT (Ver CONTRAINDICACIONES).

Otros agonistas 5-HT_{1B/1D} (ej., sumatriptán) no deben ser usados concomitantemente con MAXALT.

La administración de medicamentos tipo ergotamina (ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisorgida) y MAXALT con menos de 6 horas de intervalo entre ellos no es recomendada. Aunque en un estudio de farmacología clínica en el que 16 hombres sanos recibieron rizatriptán por vía oral y ergotamina por vía parenteral no se observaron efectos vasoespásticos aditivos, esos efectos son teóricamente posibles.

Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico que pone en riesgo la vida durante el uso combinado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRNs)/inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSNs) y triptanos. Si el tratamiento concomitante de MAXALT con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ej., sertralina, oxalato de escitalopram y fluoxetina) o con un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (p. ej., venlafaxina, duloxetina) está clínicamente justificado, se recomienda vigilar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (ej., taquicardia, inestabilidad de la presión arterial, hipertermia), aberraciones neuromusculares (ej., hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (ej., náuseas, vómito, diarrea). (Ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

El uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda (por ejemplo, ergotamina, triptanos, opioides, o una combinación de medicamentos para 10 o más días al mes) puede conducir a la exacerbación de la cefalea (dolor de cabeza por abuso de medicación).

Cefalea por abuso de medicación se puede presentar como una migraña, como dolores de cabeza diarios o como un marcado aumento en la frecuencia de los ataques de migraña. La desintoxicación de los pacientes, incluida la retirada de los fármacos usados en exceso, y el tratamiento de los síntomas de abstinencia (que incluye a menudo un empeoramiento transitorio de dolor de cabeza) puede ser necesario.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MAXALT
(Rizatriptán benzoato, MSD)

PC-MXT-R-032012

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg

VI. EMBARAZO

No hay estudios clínicos de rizatriptán en mujeres embarazadas.

No se observaron efectos o malformaciones fetales relacionadas con el tratamiento en estudios de toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción en ratas y conejos, ni se detectaron efectos adversos sobre ningún parámetro de la reproducción durante la gestación o el período de lactancia. En esos estudios se llegó a una alta exposición al medicamento en las madres, en los tejidos fetales y en la leche materna.

Debido a que los estudios de toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, sólo se debe usar MAXALT durante el embarazo si es claramente necesario.

VII. MADRES LACTANTES

Rizatriptán es excretado en la leche de ratas lactantes, sin embargo no existen datos en seres humanos.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de rizatriptán (formulación RPD) ha sido establecida en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, sin embargo, no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Por lo tanto, MAXALT no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

La farmacocinética, eficacia y seguridad de MAXALT RPD ha sido evaluada en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad (Ver EFECTOS COLATERALES).

La eficacia de MAXALT RPD en el tratamiento agudo de la migraña en pacientes de 12 a 17 años de edad fue establecida en un estudio adecuado y bien controlado. MAXALT RPD se encontró que era eficaz para el extremo principal de eficacia de la libertad del dolor a las 2 horas después de la dosis. La eficacia no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Este estudio no fue diseñado para demostrar la eficacia en pacientes de 6 a 11 años de edad.

Los eventos adversos más comunes en el ensayo de tratamiento clínico controlado agudo (incidencia >2% y mayor que con placebo) asociados con el tratamiento MAXALT RPD en pacientes de 12 a 17 años de edad fueron náuseas, fatiga y somnolencia. En el grupo de edad de 6 a 11 años de edad el siguiente evento adverso ocurrió con una incidencia >2% y mayor que con placebo: fatiga. (Ver EFECTOS COLATERALES).

IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

La farmacocinética del rizatriptán fue similar en personas de 65 años o más y en adultos más jóvenes. Debido a que la migraña es poco frecuente en personas de edad avanzada, la experiencia clínica con MAXALT es limitada en tales pacientes. En los ensayos clínicos no hubo diferencias aparentes en la

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg**

eficacia ni en la incidencia global de experiencias adversas entre los pacientes menores y mayores de 65 años de edad. (n= 17).

X. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

La migraña o el tratamiento con MAXALT pueden causar somnolencia en algunos pacientes. También han sido reportados mareos en algunos pacientes que están recibiendo MAXALT. Los pacientes deben, por lo tanto, evaluar su capacidad para realizar tareas complejas durante ataques de migraña y después de la administración de MAXALT.

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: Rizatriptán es principalmente metabolizado vía monoaminoxidasa subtipo 'A' (MAO-A). La administración concomitante de un inhibidor selectivo reversible de la MAO-A aumentó las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetilado. Son de esperar efectos similares o mayores con inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO. La administración de MAXALT está contraindicada en pacientes que estén tomando inhibidores de la MAO (Ver CONTRAINDICACIONES).

Beta-Bloqueadores: La administración concomitante de propranolol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de rizatriptán. Lo más probable es que ese aumento sea debido a una interacción metabólica de primer paso entre los dos medicamentos, pues la MAO-A interviene en el metabolismo de ambos. En pacientes adultos que estén tomando propranolol se debe usar la dosis de 5 mg de MAXALT. (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rizatriptán y los beta-bloqueadores nadolol o metoprolol. Basándose en los datos *in vitro*, no es de esperarse ninguna interacción farmacocinética con timolol o atenolol.

No hay estudios de interacción farmacológica en pacientes pediátricos. Las siguientes recomendaciones de dosificación se basan en estudios de adultos: para los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, con un peso \geq 40 kg (88 lb), use la dosis de 5 mg de MAXALT RPD cuando se utiliza de forma concomitante con propranolol. El uso de MAXALT RPD en los pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg (88 lb) y actualmente está tomando propranolol no se recomienda. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y síndrome serotoninérgico: se han reportado casos de síndrome serotoninérgico que pone en riesgo la vida durante el uso combinado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y triptanos. (Ver PRECAUCIONES).

XII. EFECTOS COLATERALES

En estudios clínicos controlados MAXALT (como comprimido o liofilizado oral de disolución instantánea) fue evaluado en más de 3600 pacientes adultos hasta por un año. Los efectos colaterales más comunes fueron mareo, somnolencia, y astenia/fatiga.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 5 de 8

MAXALT
(Rizatriptán benzoato, MSD)

PC-MXT-R-032012

Ref.: MT361819/12

Reg. I.S.P. N° F-1790/09

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg**

Efectos colaterales adicionales en pacientes adultos que tomaron una o más dosis de 5 o 10mg de MAXALT durante los ensayos clínicos a corto plazo (incidencia $\geq 1\%$ y mayor que con placebo) o a largo plazo (incidencia $\geq 1\%$) incluyeron, en orden decreciente de frecuencia y por sistemas, los siguientes: *Generales*: Dolor en el pecho, dolor abdominal. *Cardiovascular*: Palpitaciones, taquicardia. *Digestivo*: Náusea, vómito, sequedad de boca, diarrea, dispepsia, sed. *Musculoesqueléticas*: Dolor cervical, rigidez, sensación regional de pesadez, tensión regional, debilidad muscular. *Sistema nervioso*: Cefalea, parestesia, disminución de la agudeza mental, insomnio, hipoestesia, temblor, ataxia, nerviosismo, vértigo, desorientación. *Respiratorio*: Malestar faríngeo, disnea. *Piel*: Rubefacción, prurito, sudoración. *Organos de los sentidos*: Visión borrosa. *Genitourinario*: Sensaciones pasajeras de dolor.

El perfil de efectos colaterales observados con MAXALT liofilizado oral de disolución instantánea fue similar al observado con MAXALT comprimidos.

Raramente ocurrieron síncope e hipertensión ($\leq 0.1\%$ de los pacientes).

Pacientes pediátricos (12 a 17 años de edad)

La seguridad de MAXALT RPD fue evaluado en pacientes pediátricos (12 a 17 años de edad) en un estudio clínico placebo-controlado, en que 337 pacientes tratados de un ataque de migraña con rizatriptán. Además, la seguridad fue evaluada en una semana 52, un solo brazo, ensayo de etiqueta abierta de MAXALT RPD, en el que 606 pacientes se les permitió el tratamiento de hasta ocho ataques por mes. La frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a las de los adultos. El siguiente evento adicional se informó con una incidencia $> 1\%$: malestar abdominal.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de MAXALT RPD fue evaluado en 125 pacientes pediátricos en ataque de migraña tratados solo con rizatriptán en un ensayo clínico placebo-controlado. El perfil de seguridad de MAXALT RPD para el grupo de edad de 6 a 11 años de edad, a las 24 horas y 14 días después de la dosis fue comparable al placebo. No hay eventos adicionales (además de los descritos para los adultos) se reportaron con una incidencia $> 1\%$ en este estudio.

Experiencia Post-Marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas muy raramente y mayoritariamente en pacientes con factores de riesgo predictivos de cardiopatía coronaria: Isquemia al miocardio o infarto, accidente cerebrovascular.

Las siguientes reacciones adversas han sido también reportadas:

Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad, reacciones de anafilaxia y reacciones anafilactoides, angioedema (i.e., edema facial, lengua hinchada, edema faríngeo), respiración con dificultad, urticaria, rash, necrosis epidérmica tóxica; *Musculoesquelético*: Dolor facial, mialgia; *Organos de los sentidos*: Disgeusia. *Sistema Nervioso*: Síndrome serotoninérgico, convulsiones; *Trastornos vasculares*: Isquemia vascular periférica; *Trastornos cardíacos*: arritmia, bradicardia; *Trastornos gastrointestinales*: colitis isquémica; *Investigaciones*: anomalías en el ECG.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT361819/12**Reg. I.S.P. N° F-1790/09**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg**

XIII. SOBREDOSIS

Durante los ensayos clínicos no se reportó ninguna sobredosis de MAXALT en adultos.

La administración de 40 mg de rizatriptán (en una sola dosis, o divididos en dos dosis con un intervalo de 2 horas) fue generalmente bien tolerada en más de 300 pacientes adultos; los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo y somnolencia.

En un estudio de farmacología clínica en el que 12 sujetos adultos recibieron rizatriptán a dosis totales de 80 mg (administradas en el transcurso de 4 horas), dos de los sujetos presentaron síncope y/o bradicardia. Uno de ellos, una mujer de 29 años, presentó vómito, bradicardia y mareo tres horas después de recibir un total de 80 mg de rizatriptán (en el transcurso de 2 horas), y una hora más tarde presentó bloqueo AV de tercer grado que respondió a la administración de atropina. El segundo sujeto, un hombre de 25 años, presentó mareo pasajero, síncope, incontinencia y una pausa sistólica de 5 segundos (en el monitor electrocardiográfico) inmediatamente después de una venipuntura dolorosa, 2 horas después de que había recibido un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en el transcurso de 4 horas).

En un estudio a largo plazo, la participación de 606 pacientes pediátricos tratados con migraña de 12 a 17 años de edad (de los cuales 432 fueron tratados durante al menos 12 meses), 151 pacientes (25%) tomaron dos dosis de 10 mg de MAXALT RPD en un período de 24 horas. Experiencias adversas relacionadas con medicamentos se reportaron para 3 de estos pacientes e incluyeron dolor abdominal, fatiga y disnea. Estos fueron considerados de intensidad leve por los investigadores.

Además, basándose en la farmacología del rizatriptán, su sobredosificación podría provocar hipertensión u otros trastornos cardiovasculares más graves. En los casos en que se sospeche una sobredosificación de MAXALT se debe considerar la descontaminación gastrointestinal (ej., lavado gástrico seguido por administración de carbón vegetal activado). Se debe continuar el monitoreo clínico y electrocardiográfico durante 12 horas por lo menos, aunque no se observen síntomas clínicos.

Se desconocen los efectos de la hemodiálisis o de la diálisis peritoneal sobre las concentraciones plasmáticas de rizatriptán.

XIV. PRESENTACIÓN

MAXALT RPD 10 mg se encuentra disponible en envases conteniendo 2 comprimidos liofilizados de disolución instantánea.

XIV. COMPOSICIÓN

Ingrediente activo: Cada liofilizado oral de disolución instantánea contiene 10 mg de rizatriptán (correspondiente a 14.53 mg de benzoato).

Ingredientes inactivos: Cada liofilizado oral de disolución instantánea contiene: gelatina, manitol, glicina, aspartamo, saborizante a menta.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MAXALT
(Rizatriptán benzoato, MSD)

PC-MXT-R-032012

Ref.: MT361819/12**Reg. I.S.P. N° F-1790/09**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAXALT RPD LIOFILIZADO ORAL DE DISOLUCIÓN
INSTANTÁNEA 10 mg

Fenilcetonúricos: Pacientes Fenilcetonúricos deben ser informados que MAXALT RPD contiene fenilalanina (un componente del aspartamo). Cada liofilizado oral de disolución instantánea de 10 mg contiene 2.10 mg de fenilalanina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**