



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1284**

BUENOS AIRES, 28 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022270-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MAXALT / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 10 mg y MAXALT RPD - RAPIDISC / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTÁNEA 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado N° 47.328.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1284**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 170 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MAXALT / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 10 mg y MAXALT RPD - RAPIDISC / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTÁNEA 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado N° 47.328 y Disposición N° 4706/98, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 137 a 169, para los prospectos y de fojas 73 a 84, para los rótulos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1284

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4706/98 los prospectos autorizados por las fojas 137 a 147 y los rótulos autorizados por las fojas 73 a 76, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.328 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022270-11-3

DISPOSICIÓN N°

1284

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **1284** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.328 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MAXALT / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg - 10 mg y MAXALT RPD - RAPIDISC / RIZATRIPTÁN BENZOATO, Forma farmacéutica y concentración: TABLETAS DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTÁNEA 5 mg - 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4706/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012793-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.-	Anexo de Disposición N° 4706/98.-	Prospectos de fs. 137 a 169, corresponde desglosar de fs. 137 a 147. Rótulos de fs. 73 a 84, corresponde desglosar de fs. 73 a 76.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.328 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 28 FEB 2013,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-022270-11-3

DISPOSICIÓN Nº **1 2 8 4**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

MAXALT®
RIZATRIPTÁN BENZOATO 5 y 10 mg
COMPRIMIDOS

MAXALT RPD® - RAPIDISC
RIZATRIPTÁN BENZOATO 5 y 10 mg
TABLETAS DE DISOLUCIÓN ORAL
INSTANTÁNEA

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA INGLESA

FORMULA:

Cada comprimido de MAXALT contiene:

	5 mg	10 mg
RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO).....	5 mg	10 mg
Lactosa monohidrato.....	30.25 mg	60.50 mg
Celulosa microcristalina.....	47.50 mg	95.0 mg
Almidón Pregelatinizado.....	9.5 mg	19.0 mg
Óxido Férrico Rojo.....	0.0095 mg	0.019 mg
Estearato de Magnesio.....	0.475 mg	0.95 mg

Cada tableta de disolución oral instantánea de MAXALT RPD contiene:

	5 mg	10 mg
RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO).....	5 mg	10 mg
Gelatina.....	11.875 mg	23.750 mg
Manitol.....	7.5 mg	15.0 mg
Glicina.....	2.5 mg	5.0 mg
Aspartame.....	1.875 mg	3.750 mg
Sabor a Menta.....	1 mg	2 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

El Rizatriptán es un agente antimigrañoso, agonista selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina _{1B/1D} (5-HT _{1B/1D}).

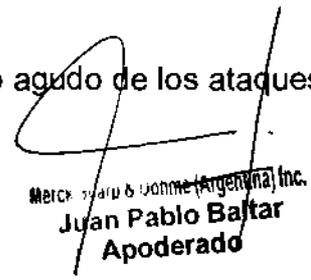
Se encuadra según Código ATC en: N02CC - Medicamentos Antimigrañosos.

INDICACIONES:

MAXALT y MAXALT RPD están indicados para el tratamiento agudo de los ataques de migraña, con o sin aura.

9


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Dario Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Bañar
Aporoderado



CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El Rizatriptán es un agonista serotoninérgico potente y activo por vía oral que ha demostrado, en los ensayos de unión radioligante y en los bioensayos farmacológicos funcionales, actuar selectivamente a nivel de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. El Rizatriptán no tiene actividad clínicamente significativa a nivel de los receptores subtipos 5-HT₂ ó 5-HT₃, ni sobre receptores α , β -adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos ni benzodiazepínicos.

El Rizatriptán actúa a nivel de los receptores 5-HT_{1B} craneovasculares para causar constricción selectiva de los vasos arteriales extracerebrales, intracraneales que se cree están dilatados durante el ataque de migraña. Se ha postulado que la vasodilatación de estas arterias y la estimulación de las vías sensoriales del dolor de los nervios trigeminales son los mecanismos subyacentes más importantes en la patogenia de la migraña. En perros anestesiados, el Rizatriptán reduce el flujo sanguíneo de la arteria carotídea en forma selectiva y tiene mucho menor efecto sobre el flujo sanguíneo de la vasculatura arterial coronaria y pulmonar.

El Rizatriptán también inhibe las vías craneales sensoriales, al actuar a nivel de los receptores inhibitorios 5-HT_{1D} periféricos y centrales que están presentes en animales y seres humanos sobre los nervios trigeminales. Cuando son estimulados, estos nervios trigeminales liberan péptidos (como sustancia P, péptidos relacionados genéticamente con la calcitonina y neurokinina A) que pueden producir vasodilatación e inflamación alrededor de los vasos sanguíneos en los tejidos sensibles, y que transmiten información nociceptiva al sistema nervioso central. En animales, la activación de los receptores trigeminales 5-HT_{1D} por Rizatriptán impide la liberación de estos péptidos, conduciendo a una dilatación disminuida de los vasos sanguíneos sensibles, inflamación disminuida en la duramadre y transmisión reducida del dolor central. Estas acciones pueden también contribuir a la eficacia clínica de Rizatriptán en el alivio de la migraña.

El Rizatriptán tiene solo débiles efectos constrictores agonistas parciales sobre segmentos aislados de la arteria coronaria *in vitro*. Este hallazgo es consistente con su falta de actividad a nivel de los receptores 5-HT_{2A}, que se sabe que median la constricción de estos vasos sanguíneos.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Después de la administración oral, Rizatriptán se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad oral media del comprimido es aproximadamente del 40-45 % y las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{máx}) se alcanzan aproximadamente en 1-1,5 horas (T_{máx}). La administración de un comprimido oral con un desayuno rico en grasas no tuvo efectos sobre el grado de absorción de Rizatriptán, si bien la absorción se retrasó aproximadamente 1 hora. En los ensayos clínicos, MAXALT se administró sin tener en cuenta los alimentos.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

La biodisponibilidad y $C_{m\acute{a}x}$ de MAXALT RPD Tabletas de disoluci3n oral instant3nea son similares a las obtenidas luego de la administraci3n de MAXALT comprimidos. La velocidad aparente de absorci3n es algo m3s lenta con MAXALT RPD. En un estudio farmacocin3tico en adultos, el $T_{m\acute{a}x}$ fue de 0.67 horas para MAXALT comprimidos de 10 mg y 1.33 horas para MAXALT RPD 10 mg.

Distribuci3n:

Rizatript3n se une m3nimamente a las prote3nas plasm3ticas (14 %). El volumen de distribuci3n es aproximadamente de 140 litros en los varones y de 110 litros en las mujeres.

Metabolismo:

La v3a principal del metabolismo de Rizatript3n es por desaminaci3n oxidativa por la monoaminooxidasa-A (MAO-A) al metabolito 3cido indolac3tico, que es farmacol3gicamente inactivo para el receptor 5-HT_{1B/1D}. En menor grado se forma el N-monodesmetil-Rizatript3n, un metabolito con actividad similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero no contribuye significativamente a la actividad farmacodin3mica de Rizatript3n. Las concentraciones plasm3ticas de N-monodesmetil-Rizatript3n son, aproximadamente, el 14 % de las del compuesto original y se elimina a velocidad similar. Otros metabolitos menores son el N-3xido, el compuesto 6-hidroxi y el conjugado sulfato del metabolito 6-hidroxi. Ninguno de estos metabolitos menores es farmacol3gicamente activo. Despu3s de la administraci3n oral de Rizatript3n marcado con ¹⁴C, Rizatript3n justifica aproximadamente el 17 % de la radiactividad circulante en el plasma.

Interacciones farmacocin3ticas: Se llevaron a cabo estudios farmacocin3ticos de interacci3n en sujetos adultos con el inhibidor de la MAO-A, moclobemida, inhibidores selectivos de la recaptaci3n de serotonina (IRSS), paroxetina; propranolol y otros dos β -bloqueantes, nadolol y metoprolol, y anticonceptivos orales.

Se observaron interacciones significativas con el inhibidor de MAO-A y propranolol. (Ver Interacciones medicamentosas)

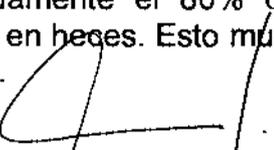
Isoformas del Citocromo P450: El Rizatript3n no es un inhibidor de las actividades de las isoformas 3A4/5, 1A2, 2C9, 2C19, 3 2E1 del citocromo P450 hep3tico humano, sin embargo, Rizatript3n es un inhibidor competitivo ($K_i = 1400$ nM) del citocromo P450 2D6, pero s3lo a concentraciones altas, cl3nicamente irrelevantes.

Eliminaci3n:

La vida media plasm3tica de Rizatript3n en hombres y mujeres promedia las 2-3 horas. La farmacocin3tica de Rizatript3n es lineal en hombres y casi lineal en mujeres despu3s de dosis intravenosas ≤ 60 mcg/kg. El aclaramiento plasm3tico de Rizatript3n promedia entre 1000-1500 ml/min en hombres y alrededor de 900-1100 ml/min en mujeres, aproximadamente el 20-30% de esto corresponde a la depuraci3n renal. Tras una dosis oral de Rizatript3n marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 80% de la radiactividad se excret3 en la orina, y aproximadamente el 10% en heces. Esto muestra que los metabolitos son excretados principalmente por v3a renal.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebasti3n Dar3o Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Después de dosis orales de 2,5 a 10 mg, la farmacocinética del Rizatriptán es casi lineal. De acuerdo a su metabolismo de primer paso, aproximadamente el 14% de una dosis oral se excreta en orina como Rizatriptán sin cambios, mientras que el 51% se excreta como metabolito ácido indol acético.

Cuando MAXALT 10 mg fue administrado cada 2 horas por tres dosis en cuatro días consecutivos, las concentraciones plasmáticas de Rizatriptán aumentaron dentro de cada día, de acuerdo a su $t_{1/2}$, pero no se produjo acumulación plasmática de la droga de un día para otro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

MAXALT Comprimidos

Dosis recomendadas en adultos:

La dosis recomendada en adultos es de 10 mg. La experiencia clínica ha demostrado que esta dosis proporciona el beneficio clínico óptimo.

El comienzo del alivio (es decir, reducción de la cefalea a leve o remisión del dolor) puede ocurrir dentro de los 30 minutos después de la administración del producto.

Re-dosificación en adultos:

Las tomas deben estar separadas durante por lo menos 2 horas; no deben tomarse más de 30 mg en un período de 24 horas.

Para recurrencia de cefalea dentro de las 24 horas:

Si la cefalea retorna después del alivio del ataque inicial, pueden tomarse dosis adicionales. Deben observarse los límites en la dosificación mencionados anteriormente.

Después de una falta de respuesta:

No se ha examinado en estudios controlados la efectividad de una segunda toma para el tratamiento del mismo ataque, cuando una dosis inicial es inefectiva.

Los estudios clínicos han demostrado que es probable que los pacientes adultos que no responden al tratamiento de un ataque respondan al tratamiento de ataques subsecuentes.

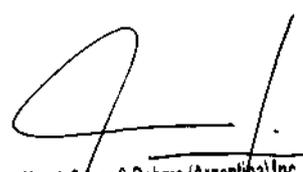
Aunque menos efectiva que la dosis de 10 mg, también se encuentra disponible la presentación de 5 mg. Esta dosis puede ser apropiada para algunos pacientes, por ej. los que reciben propranolol.

Pacientes adultos que están recibiendo propranolol:

En pacientes adultos que estén recibiendo propranolol, debe utilizarse la presentación de MAXALT 5 mg, hasta un máximo de 3 tomas en cualquier período de 24 horas (Ver INTERACCIONES medicamentosas, Farmacocinética, Interacciones farmacocinéticas).

9


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



MAXALT RPD - Rapidisc - Tabletas de disolución oral instantánea

Dosis recomendadas en adultos (mayores de 18 años):

MAXALT RPD puede ser tomado como una alternativa del comprimido oral, a la misma dosificación recomendada. No es necesaria la administración con líquidos.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

La eficacia de Rizatriptán en pacientes menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, su uso en este grupo etáreo no se recomienda.

La tableta de disolución oral instantánea es envasada en un blister dentro de un sachet externo de aluminio. Debe instruirse a los pacientes que no saquen el blister del sachet externo hasta el momento de la utilización. El blister debe entonces ser abierto con las manos secas y la tableta colocada sobre la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva.

CONTRAINDICACIONES:

MAXALT está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al Rizatriptán o a cualquiera de los componentes del producto.
- Administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), o uso dentro de las 2 semanas de la discontinuación de un tratamiento con inhibidores de la MAO (Ver PRECAUCIONES - Interacciones Medicamentosas).
- Hipertensión no controlada.
- Arteriopatía coronaria establecida, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia silenciosa documentada), signos y síntomas de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal.
- Historia de ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares.
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad intestinal isquémica.
- Uso reciente (dentro de las 24 horas) de otro agonista 5-HT₁, medicación conteniendo ergotamina o derivados del ergot (como dihidroergotamina o metisergida).
- Migraña hemipléjica o basilar.
- Insuficiencia hepática o renal severa.

ADVERTENCIAS

MAXALT debe administrarse solamente a pacientes en quienes se haya establecido un claro diagnóstico de migraña. MAXALT no debe administrarse a pacientes con migraña basilar ni hemipléjica.

(B)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



MAXALT no debe ser utilizado para tratar cefaleas "atípicas", es decir, aquellas que podrían estar asociadas con condiciones médicas potencialmente serias (accidente cerebrovascular, ruptura de aneurisma) en los cuales la vasoconstricción cerebrovascular podría ser perjudicial.

Riesgo de isquemia miocárdica y/o infarto de miocardio y otros eventos cardiacos adversos:

Debido a la posibilidad de esta clase de compuestos (agonistas 5-HT_{1B/1D}) de causar vasoespasmo coronario, MAXALT no debe administrarse a pacientes con enfermedad arterial coronaria isquémica o vasoespástica documentada. (Ver CONTRAINDICACIONES).

Es altamente recomendable no administrar rizatriptán a pacientes en los que la coronariopatía no reconocida sea anunciada por la presencia de factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, antecedentes familiares sólidos de coronariopatía, mujeres en menopausia y hombres mayores a 40 años de edad) a menos que una evaluación cardiovascular proporcione evidencia clínica satisfactoria de que el paciente está razonablemente libre de enfermedad arterial coronaria e isquémica del miocardio u otras entidades cardiovasculares subyacentes significativas.

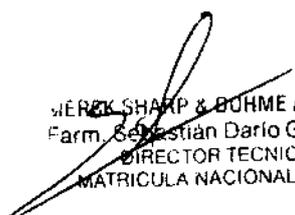
Se han producido eventos cardiacos graves, algunos fatales, tras el uso de agonistas 5-HT₁, incluyendo MAXALT. Estos eventos son extremadamente raros y la mayoría han sido reportados en pacientes con factores de riesgo predictivos de coronariopatía. Los eventos reportados incluyen vasoespasmo de la arteria coronaria, isquemia miocárdica transitoria, infarto de miocardio, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

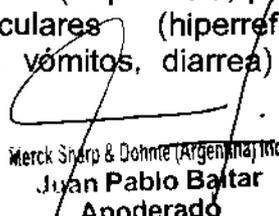
No deben utilizarse otros agonistas de 5-HT_{1B/1D} (ej. sumatriptan) concomitantemente con MAXALT.

No se recomienda la administración de medicaciones del tipo de la ergotamina (por ejemplo ergotamina, dihidro-ergotamina o metisergida) y MAXALT con un intervalo menor a las 6 horas entre uno y otro. Aunque no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un estudio de farmacología clínica en el que 16 voluntarios sanos de sexo masculino recibieron Rizatriptán por vía oral y ergotamina por vía parenteral, dichos efectos aditivos son teóricamente posibles.

Se han reportado casos de Síndrome Serotoninérgico amenazantes para la vida durante el uso combinado de Inhibidores selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS) / Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) y triptanes. Si el tratamiento concomitante con MAXALT y un IRSS (por ejemplo, sertralina, escitalopram, y fluoxetina) o IRSN (por ejemplo, venlafaxina, duloxetina) está justificado clínicamente, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y en aumentos de dosis.

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico pueden incluir alteraciones del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) (Ver Interacciones medicamentosas).


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



Como con otros tratamientos agudos de la migraña, se ha comunicado cefalea/exacerbación de la cefalea diaria crónica con el uso excesivo de rizatriptán, por lo que se puede necesitar retirar el fármaco.

Se puede producir angioedema (p. ej. edema facial, hinchazón de la lengua, edema faríngeo) en pacientes tratados con triptanos, entre ellos rizatriptán. Si se produce angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente debe someterse a supervisión médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente y sustituirse por un fármaco que pertenezca a otra clase de medicamentos.

Pacientes fenilcetonúricos:

Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados que MAXALT-RPD tabletas de disolución instantánea contienen fenilalanina (un componente del aspartamo). Cada tableta de 5 mg de desintegración oral contiene 1,05 mg de fenilalanina y cada tableta de 10 mg de desintegración oral contiene 2,10 mg de fenilalanina.

PRECAUCIONES

Embarazo:

No existen estudios clínicos de Rizatriptán en mujeres embarazadas.

No se observaron efectos fetales ni malformaciones relacionados con el tratamiento en estudios de toxicidad en el desarrollo ni en la reproducción conducidos en ratas y conejos, ni tampoco se detectaron efectos adversos en ningún parámetro reproductivo durante la gestación temprana ni tardía ni durante el período de lactancia. Se alcanzaron altos niveles de exposición materna a la droga, exposición de tejido fetal y en la leche materna en estos estudios.

Dado que los estudios de toxicidad en el desarrollo y en la reproducción no siempre son indicadores de la respuesta en humanos, MAXALT puede utilizarse durante el embarazo solamente si es claramente necesario.

Lactancia:

El Rizatriptán es excretado en la leche de ratas que amamantan; sin embargo, no existen datos en seres humanos.

Uso Pediátrico:

No se han evaluado la seguridad ni efectividad de rizatriptán en pacientes pediátricos; por lo tanto MAXALT no está recomendado para uso en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en la Edad Avanzada:

La farmacocinética de Rizatriptán fue similar en la edad avanzada (≥ 65 años) y en adultos más jóvenes. Dado que la migraña ocurre infrecuentemente en la edad avanzada, la experiencia clínica con MAXALT es limitada en tales pacientes. En

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Ballar
Apoderado



estudios clínicos, no existieron diferencias aparentes en la eficacia ni en los índices globales de experiencias adversas entre pacientes menores de 65 años de edad y aquellos de 65 años o mayores (n=17).

Interacciones Medicamentosas

Inhibidores de la monoaminoxidasa:

El Rizatriptán es principalmente metabolizado vía monoaminoxidasa, subtipo "A" (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de Rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil aumentaron por la administración concomitante de un inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo. Se esperan efectos similares o superiores con inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO. La administración de MAXALT a pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO está contraindicada. (Ver CONTRAINDICACIONES).

Betabloqueantes (propranolol):

Las concentraciones plasmáticas de Rizatriptán pueden aumentar por la administración concomitante de propranolol. Este aumento se debe más probablemente a la interacción metabólica de primer paso entre las dos drogas, dado que la MAO-A juega un papel en el metabolismo tanto de Rizatriptán como de propranolol. En pacientes adultos que estén recibiendo propranolol, debe utilizarse la dosis de MAXALT de 5 mg (ver Posología y Administración).

No se observó interacción farmacocinética entre Rizatriptán y los betabloqueantes nadolol o metoprolol. En base a los datos *in vitro*, no se prevé interacción farmacocinética con timolol ni atenolol.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), Inhibidores de la recaptación de Norepinefrina y Serotonina (IRSN) y Síndrome Serotoninérgico:

Han sido reportados casos amenazantes para la vida durante el uso combinado de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS) o Inhibidores de la Recaptación de la Norepinefrina y serotonina (IRSN) y triptanes. (Ver Precauciones).

Ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida), otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}:

Debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} (p. ej., sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) aumenta el riesgo de vasoconstricción de la arteria coronaria y de efectos hipertensivos.

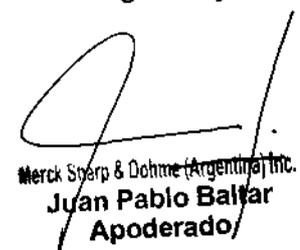
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con Rizatriptán pueden producir somnolencias en algunos pacientes. Se ha notificado también mareo en algunos pacientes tratados con Rizatriptán. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de Rizatriptán.

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos:


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



MAXALT fue evaluado en más de 3.600 pacientes adultos en períodos de hasta un año en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes fueron mareos, somnolencia y astenia/fatiga.

Los reacciones adversas adicionales en pacientes adultos que tomaron una o más dosis de MAXALT 5 mg ó 10 mg durante estudios clínicos agudos (incidencia $\geq 1\%$ y mayor respecto a placebo) o a largo plazo (incidencia $\geq 1\%$) incluyeron, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal:

Generales: dolor torácico, dolor abdominal.

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia.

Digestivos: náuseas, vómitos, sequedad bucal, diarrea, dispepsia, sed.

Musculo-esqueléticos: dolor de cuello, rigidez, pesadez localizada, tensión localizada, debilidad muscular.

Sistema Nervioso: cefaleas, parestesias; disminución de la agudeza mental, insomnio, hipoestesia, temblor, ataxia, nerviosismo, vértigo, desorientación.

Respiratorios: molestias faríngeas, disnea.

Cutáneos: ruboración, prurito, sudoración.

Órgano de los Sentidos: visión borrosa.

Urogenitales: flashes de calor.

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

El perfil de reacciones adversas observado en adultos con MAXALT RPD - Rapidisc - tabletas de disolución oral instantánea fue similar al observado con MAXALT comprimidos.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han comunicado muy raramente y la mayoría han sido reportados en pacientes con factores de riesgo predictivos de coronariopatía: isquemia miocárdica o infarto, accidente vascular cerebral.

Las siguientes reacciones adversas también se han reportado:

Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis/reacciones anafilácticas, angioedema (por ejemplo, edema facial, hinchazón de lengua, edema faríngeo), sibilancias, urticaria, erupción, necrólisis epidérmica tóxica.

Músculo-esquelético: dolor facial, mialgias.

Órganos de los sentidos: disgeusia.

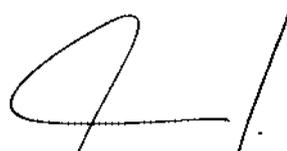
Sistema Nervioso: síndrome serotoninérgico, convulsiones.

Trastornos vasculares: isquemia vascular periférica.

Trastornos cardíacos: arritmia, bradicardia.

9

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Trastornos gastrointestinales: colitis isquémica.

Investigaciones: anomalías en el ECG.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se reportaron casos de sobredosis con MAXALT durante los estudios clínicos en adultos.

Rizatriptán 40 mg (administrados tanto como una dosis única o en dos tomas con un intervalo entre ellas de 2 horas) fue generalmente bien tolerado en más de 300 pacientes adultos; las reacciones adversas más comunes relacionadas con la droga fueron mareos y somnolencia.

En un estudio de farmacología clínica en el cual 12 sujetos adultos recibieron Rizatriptán a dosis acumuladas totales de 80 mg (administradas dentro de las cuatro horas), dos sujetos experimentaron síncope y/o bradicardia. Una paciente de 29 años de edad, desarrolló vómitos, bradicardia y mareos con comienzo a las tres horas de haber recibido un total de 80 mg de Rizatriptán (administrados durante dos horas). Se observó un bloqueo AV de tercer grado, con respuesta a la atropina, una hora después del inicio de los otros síntomas. El segundo sujeto, un hombre adulto de 25 años de edad, experimentó mareos transitorios, síncope, incontinencia y una pausa sistólica de 5 segundos (en el monitor de ECG) inmediatamente después de una venopuntura dolorosa. La venopuntura ocurrió dos horas después de haber recibido un total de 80 mg de Rizatriptán (administrados durante cuatro horas).

Además, en base a la farmacología de Rizatriptán, podrían ocurrir hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más serios después de la sobredosificación. Debe considerarse la descontaminación gastrointestinal (es decir, lavaje gástrico seguido de carbón activado) en pacientes con sospecha de una sobredosis con MAXALT. Debe continuarse con el monitoreo clínico y electrocardiográfico durante por lo menos 12 horas, aún si no se observan síntomas clínicos.

Se desconocen los efectos de la hemodiálisis o de la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de Rizatriptán.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

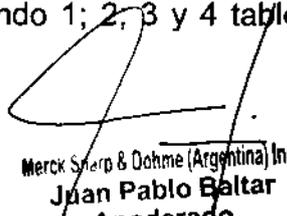
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES:

MAXALT 5 mg y 10 mg envases conteniendo 1; 2; 3 y 4 comprimidos.

MAXALT RPD - Rapidisc 5 mg y 10 mg envases conteniendo 1; 2; 3 y 4 tabletas de disolución oral instantánea.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar los comprimidos y las tabletas a: temperatura entre 15 y 30°C protegidos de la luz y la humedad

En el uso de las tabletas, no se debe sacar el blister del interior del sachet de aluminio hasta el momento de la administración del producto.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y EFECTOS COLATERALES SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.328

Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico.

Última Revisión ANMAT: ...

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

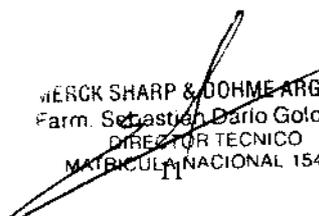
Fabricado en Inglaterra por:

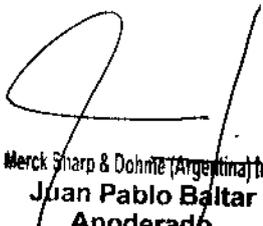
MERCK SHARP & DOHME

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 9JU

Inglaterra

WPC-MK0462-T-R-082011


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

PROYECTO DE RÓTULO

MAXALT®

RIZATRIPTÁN BENZOATO 5 mg

1 COMPRIMIDO*

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de MAXALT contiene:

RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO).....5 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, almidón Pregelatinizado, Óxido Férrico Rojo,
Estearato de Magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C protegido de la luz y la humedad.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.328
Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Inglaterra por:
MERCK SHARP & DOHME
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 9JU
Inglaterra

Lote:...

Vto: ...

* NOTA: Mismo texto para 2, 3 y 4 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apod. 630

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

1284

PROYECTO DE RÓTULO

**MAXALT®
RIZATRIPTÁN BENZOATO 10 mg
1 COMPRIMIDO***

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de MAXALT contiene:

RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO)..... 10 mg
Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, almidón Pregelatinizado, Óxido Férrico Rojo,
Estearato de Magnesio..... c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C protegido de la luz y la humedad.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.328
Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.**

Fabricado en Inglaterra por:

**MERCK SHARP & DOHME
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 9JU
Inglaterra**

Lote:...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 2, 3 y 4 comprimidos.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. ALEJANDRO WATSON
Director Médico
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

1284

PROYECTO DE RÓTULO

MAXALT RPD® - RAPIDISC

RIZATRIPTÁN BENZOATO 5 mg

1 TABLETA DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTANEA*

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de MAXALT contiene:

RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO).....5 mg

Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, almidón Pregelatinizado, Óxido Férrico Rojo,
Estearato de Magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Los pacientes no deben extraer el blister del sachet externo hasta el momento de la utilización. El blister debe entonces ser abierto con las manos secas y la tableta colocada sobre la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva. Para más información ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C protegido de la luz y la humedad.

ATENCIÓN FENILCETONÚRICOS:

Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados que MAXALT-RPD tabletas de disolución instantánea contienen fenilalanina (un componente del aspartamo). Cada tableta de 5 mg de desintegración oral contiene 1,05 mg de fenilalanina.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.328

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Inglaterra por:

MERCK SHARP & DOHME

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 9JU

Inglaterra

Lote:...

Vto.: ...

* NOTA: Mismo texto para 2, 3 y 4 tabletas de disolución oral instantánea.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. FREDERICK W. JOHNSON
Director Médico 3
Apod. 100

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE RÓTULO

MAXALT RPD® - RAPIDISC

RIZATRIPTÁN BENZOATO 10 mg

1 TABLETA DE DISOLUCIÓN ORAL INSTANTANEA*

INDUSTRIA INGLESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido de MAXALT contiene:

RIZATRIPTÁN (RIZATRIPTÁN BENZOATO).....10 mg

Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, almidón Pregelatinizado, Óxido Férrico Rojo,
Estearato de Magnesio.....c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Los pacientes no deben extraer el blister del sachet externo hasta el momento de la utilización. El blister debe entonces ser abierto con las manos secas y la tableta colocada sobre la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva. Para más información ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C protegido de la luz y la humedad.

ATENCIÓN FENILCETONÚRICOS:

Los pacientes fenilcetonúricos deben ser informados que MAXALT-RPD tabletas de disolución instantánea contienen fenilalanina (un componente del aspartamo). Cada tableta de 10 mg de desintegración oral contiene 2,10 mg de fenilalanina.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.328

Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Inglaterra por:

MERCK SHARP & DOHME

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 9JU

Inglaterra

Lote:...

Vto.: ...

*** NOTA: Mismo texto para 2, 3 y 4 tabletas de disolución oral instantánea.**

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436