



NURTEC® ODT

hemissulfato de rimegepanto sesqui-hidratado

Pfizer Brasil Ltda.

liofilizados orodispersíveis

75 mg



NURTEC® ODT
hemissulfato de rimegepanto sesqui-hidratado

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Nurtec® ODT

Nome genérico: hemissulfato de rimegepanto sesqui-hidratado

APRESENTAÇÕES

Nurtec® ODT 75 mg em embalagens contendo 2 ou 8 liofilizados orodispersíveis.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada liofilizado orodispersível de Nurtec® ODT contém 85,7 mg de hemissulfato de rimegepanto sesqui-hidratado equivalente a 75 mg de rimegepanto base livre.

Excipientes: gelatina, manitol, sucralose micronizada, aroma de menta (maltodextrina de milho, eucaliptol, limoneno, mentona, acetato de mentila, mentol, álcool benzílico e vanilina).



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nurtec® ODT é indicado em adultos para:

- tratamento agudo da enxaqueca com ou sem aura;
- tratamento preventivo da enxaqueca episódica em pacientes adultos com pelo menos 4 ataques de enxaqueca por mês.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica: tratamento agudo

A eficácia de Nurtec® ODT para o tratamento agudo de enxaqueca com e sem aura em adultos foi demonstrada em três estudos clínicos randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo (Estudos BHV3000-301, BHV3000-302 e BHV3000-303). Os pacientes foram instruídos a tratar uma enxaqueca de intensidade de dor de cabeça moderada a intensa. A medicação de resgate (ou seja, AINEs, paracetamol e/ou antiemético) foi permitida 2 horas após o tratamento inicial. Outras formas de medicação de resgate, como triptanos, não foram permitidas dentro de 48 horas após o tratamento inicial. Aproximadamente 14% dos pacientes estavam tomando medicamentos preventivos para enxaqueca no início do estudo. Nenhum dos pacientes do Estudo BHV3000-301 fazia uso concomitante de medicação preventiva que atuava na via peptídica relacionada ao gene da calcitonina.

As análises primárias de eficácia foram realizadas em pacientes que trataram uma enxaqueca com dor moderada a intensa. Nurtec® ODT 75 mg demonstrou uma redução estatisticamente significativa na ausência de dor e na ausência de sintomas mais incômodos (SMI) duas horas após a administração, em comparação com o placebo. A ausência da dor foi definida como uma redução da dor de cabeça moderada ou intensa para nenhuma dor de cabeça, e a ausência de SMI foi definida como a ausência de SMI autoidentificada (ou seja, fotofobia, fonofobia ou náusea). Entre os pacientes que selecionaram um SMI, o sintoma mais comumente selecionado foi fotofobia (54%), seguido de náusea (28%) e fonofobia (15%).

No Estudo BHV3000-303, a porcentagem de pacientes que atingiram ausência de dor por cefaleia e ausência de SMI ao fim de 2 horas após uma dose única foi estatisticamente significativamente maior nos pacientes que receberam Nurtec® ODT em comparação com os que receberam placebo (Tabela 1). Além disso, efeitos estatisticamente significativos de Nurtec® ODT em comparação ao placebo foram demonstrados para os desfechos adicionais de eficácia de alívio da dor em 2 horas e ausência de dor sustentada de 2 a 48 horas. O alívio da dor foi definido como a redução da dor da enxaqueca de moderada ou severa para leve ou nenhuma. Os estudos pivotais de ataque único, duplos-cegos, controlados por placebo, BHV3000-302 e BHV3000-301, foram conduzidos em pacientes com enxaqueca que receberam uma forma farmacêutica oral bioequivalente de 75 mg de rimegepanto.

Tabela 1: Parâmetros de avaliação da eficácia na enxaqueca para Estudos de Tratamento Agudo

	BHV3000-303		BHV3000-302		BHV3000-301	
	Nurtec® ODT 75 mg	Placebo	Nurtec® ODT 75 mg	Placebo	Nurtec® ODT 75 mg	Placebo
Ausência de dor em 2 horas						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% de respondentes	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Diferença em comparação com o placebo (%)	10,3		7,6		4,9	
Valor-p		<0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
Ausência de SMI em 2 horas						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% de respondentes	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Diferença em comparação com o placebo (%)	8,3		12,4		8,9	
Valor-p		0,0009 ^a		<0,0001 ^a		0,0016 ^a
Ausência de dor em 2 horas						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% de respondentes	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Diferença em comparação com o placebo (%)	16,1		15,3		10,3	
Valor-p		<0,0001 ^a		<0,0001 ^a		0,0006 ^a
Ausência de dor sustentada de 2 a 48 horas						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% de respondentes	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Diferença em comparação com o placebo (%)	8,0		3,9		4,4	
Valor-p		<0,0001 ^a		0,0181 ^b		0,0130 ^b

*n=número de respondentes/N=número de pacientes naquele grupo de tratamento

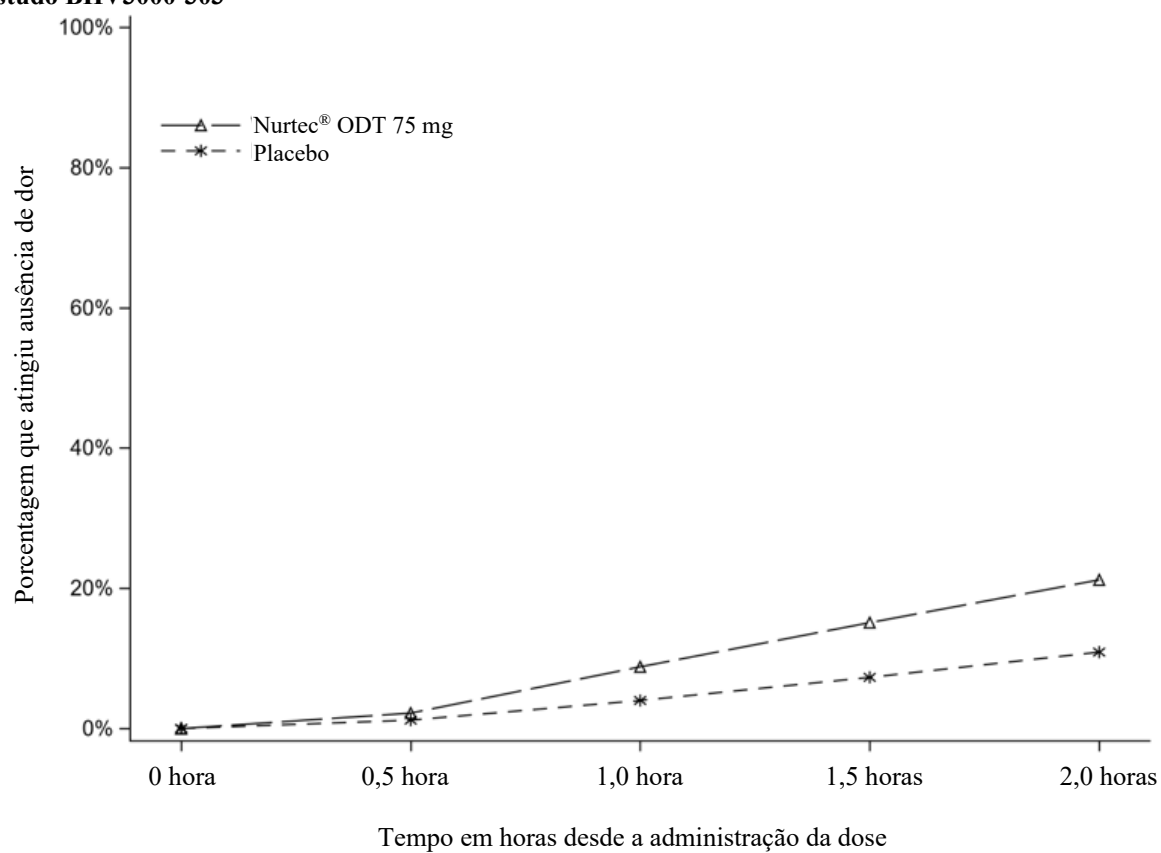
^a Valor-p significativo nos testes hierárquicos

^b Valor-p nominal nos testes hierárquicos

SMI: sintomas mais incômodos

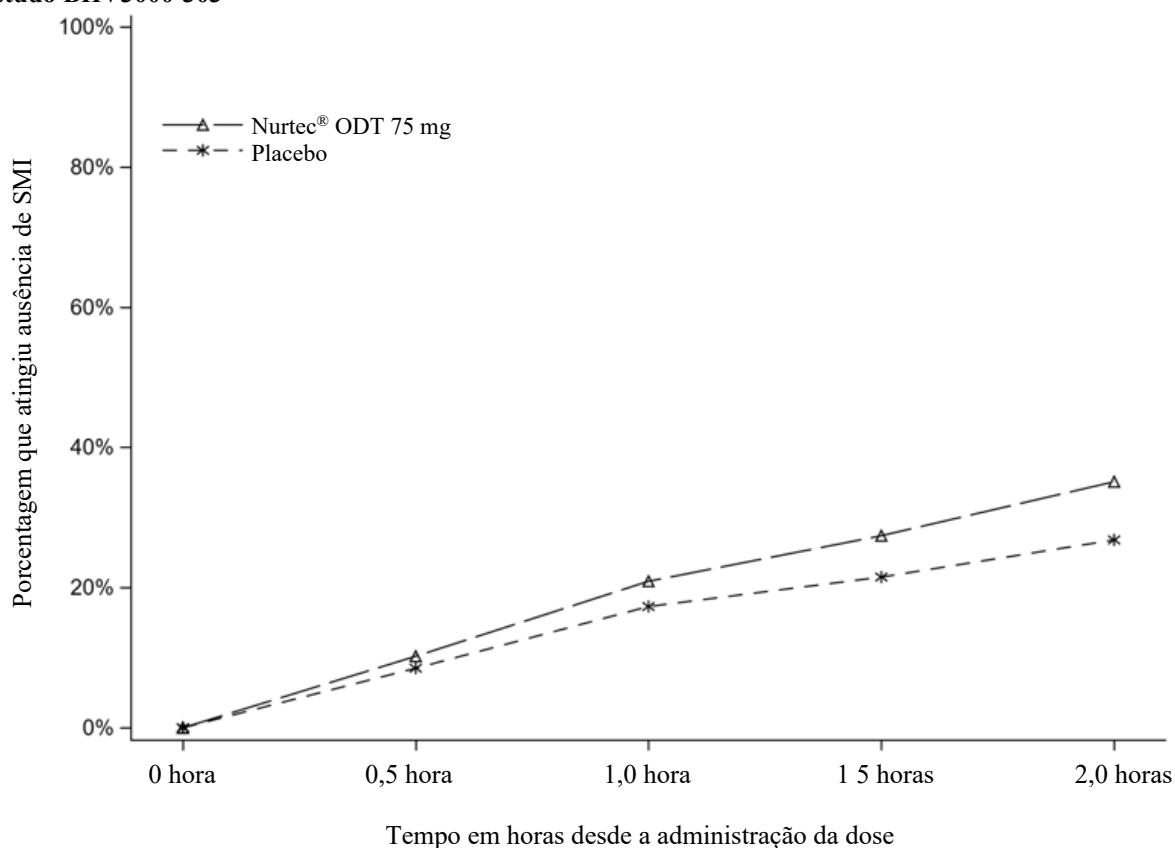
A Figura 1 apresenta a percentagem de pacientes que atingiram ausência de dor por enxaqueca no período de 2 horas após o tratamento no Estudo BHV3000-303.

Figura 1: Percentagem de pacientes que atingiram ausência de dor no período de 2 horas no Estudo BHV3000-303



A Figura 2 apresenta a percentagem de pacientes que atingiram ausência de SMI no período de 2 horas no Estudo BHV3000-303.

Figura 2: Porcentagem de pacientes que atingiram ausência de SMI no período de 2 horas no Estudo BHV3000-303



No Estudo BHV3000-303, foram demonstrados efeitos estatisticamente significativos de Nurtec® ODT em comparação com placebo para os desfechos adicionais de eficácia de uso de medicação de resgate em 24 horas e a porcentagem de pacientes relatando função normal duas horas após a administração (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros de avaliação da eficácia adicionais na enxaqueca para o Estudo BHV3000-303

	Estudo BHV3000-303	
	Nurtec® ODT 75 mg	Placebo
Uso de medicação de resgate em 24 horas**		
n/N*	95/669	199/682
% de respondentes	14,2	29,2
Diferença em comparação com o placebo	-15,0	
Valor-p		<0,001
Porcentagem de pacientes que relatam função normal em 2 horas		
n/N*	255/669	176/682
% de respondentes	38,1	25,8
Diferença em comparação com o placebo	12,3	
Valor-p		<0,001

*n=número de respondentes/N=número de pacientes naquele grupo de tratamento

** Essa análise inclui apenas o uso de AINEs, paracetamol ou antieméticos, nas 24 horas pós-dose; o uso de triptanos ou outros medicamentos para enxaqueca aguda não era permitido



A incidência de fotofobia e fonofobia foi reduzida em 2 horas após a administração de Nurtec® ODT 75 mg em comparação com o placebo.

Eficácia clínica: profilaxia

A eficácia de rimegepanto foi avaliada como tratamento profilático da enxaqueca num estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (Estudo BHV3000-305).

O Estudo BHV3000-305 incluiu adultos do sexo masculino e feminino com pelo menos, 1 ano de histórico de enxaqueca (com ou sem aura). Os pacientes tinham um histórico de 4 a 18 crises de enxaqueca com uma intensidade de dor moderada a intensa, num período de 4 semanas, nas 12 semanas antes da visita de triagem. Os pacientes experimentaram uma média de 10,9 dias de dor de cabeça durante o período observacional de 28 dias, que incluiu uma média de 10,2 dias de enxaqueca, antes da randomização para o estudo. O estudo randomizou pacientes para receberem rimegepanto 75 mg (N=373) ou placebo (N=374) durante 12 semanas. Os pacientes foram instruídos a fazer o tratamento randomizado em dias alternados (DA) durante o período de tratamento de 12 semanas. Foi permitido aos pacientes utilizar outros tratamentos agudos para a enxaqueca (p. ex., triptanos, AINEs, paracetamol, antieméticos) conforme necessário. Aproximadamente 22% dos pacientes estavam tomando medicamentos preventivos para a enxaqueca no início do estudo. Foi permitido aos pacientes continuar em um estudo de extensão, aberto, durante 12 meses adicionais.

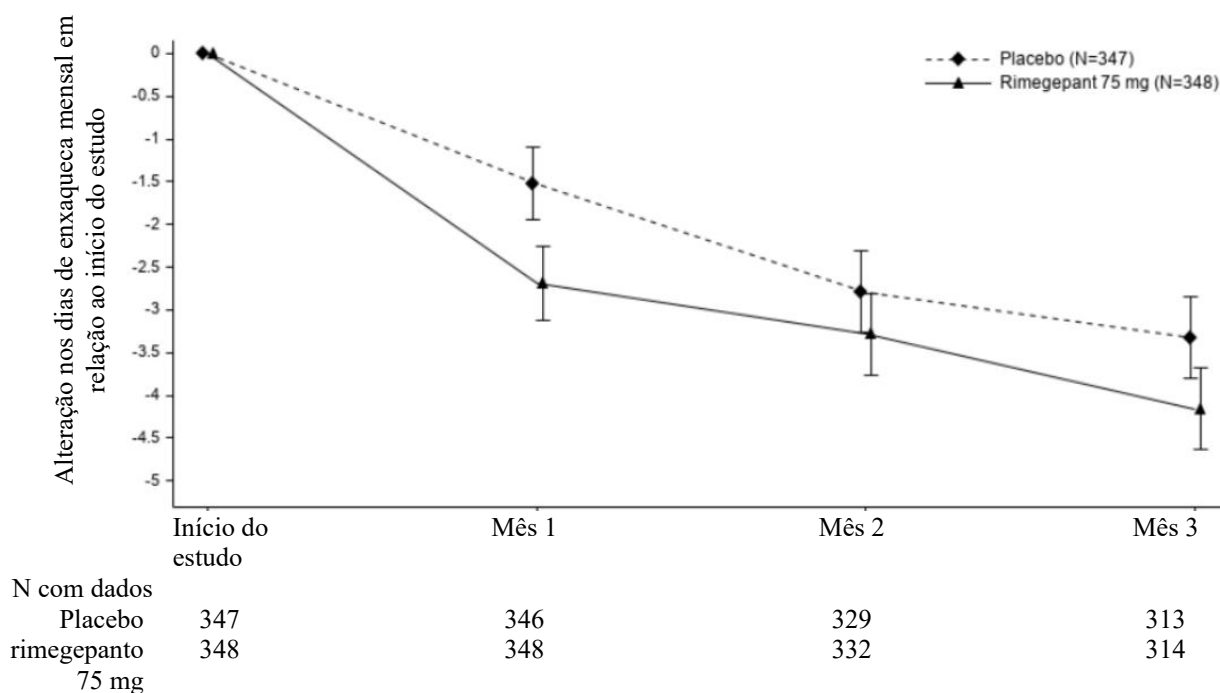
O parâmetro de avaliação primário de eficácia para o Estudo BHV3000-305 foi a alteração no número médio de dias de enxaqueca por mês (MMDs) durante as semanas 9 a 12 da fase de tratamento duplo-cego em relação ao início do estudo. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a obtenção de uma redução de $\geq 50\%$ nos dias de enxaqueca mensal moderada ou severa em relação ao início do estudo. O rimegepanto 75 mg administrado em dias alternados demonstrou melhorias estatisticamente significativas em relação aos parâmetros de avaliação chave da eficácia em comparação com o placebo, conforme resumido na Tabela 3 e mostrado graficamente na Figura 3.

Tabela 3: Parâmetros de avaliação chave da eficácia para o Estudo BHV3000-305

	rimegepanto 75 mg DA	Placebo DA
Dias de enxaqueca mensal (MMD), semana 9 a 12	N=348	N=347
Alteração em relação ao início do estudo	-4,3	-3,5
Alteração em comparação com o placebo	-0,8	
Valor-p	0,010 ^a	
Redução $\geq 50\%$ nos MMD, moderada ou severa, semana 9 a 12	N=348	N=347
% de respondentes	49,1	41,5
Diferença em comparação com o placebo	7,6	
Valor-p	0,044 ^a	

^a Valor-p significativo nos testes hierárquicos

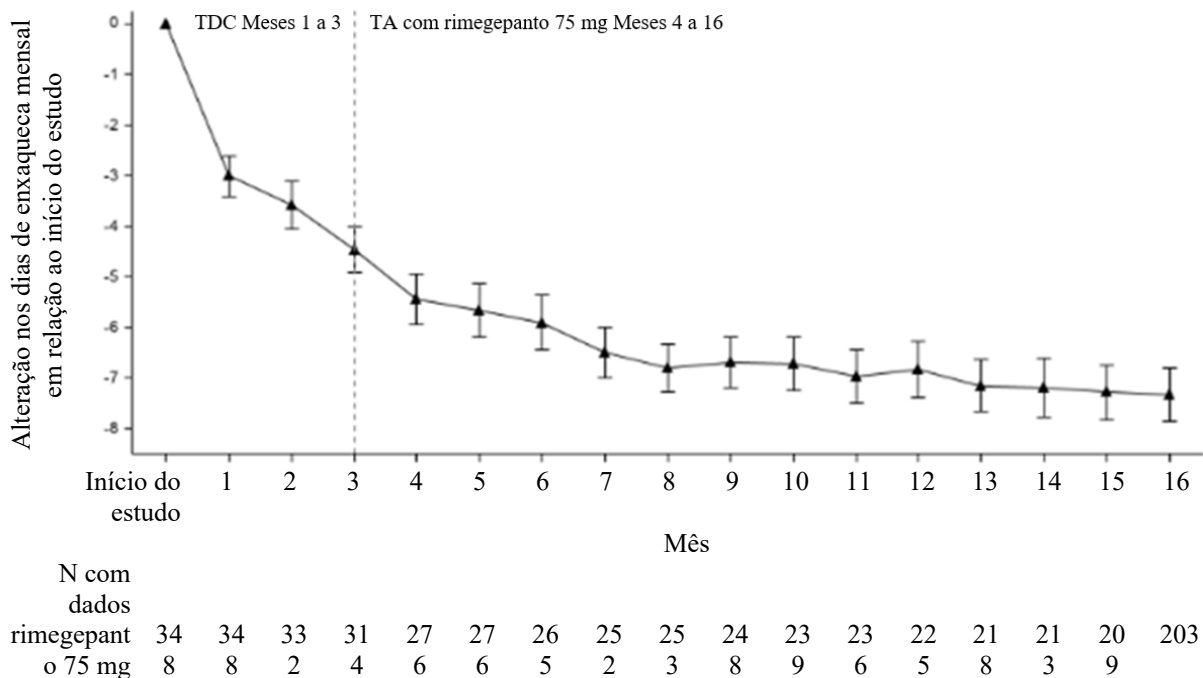
Figura 3: Alteração nos dias de enxaqueca mensal em relação ao início do estudo no Estudo BHV3000-305



Eficácia a longo prazo

Foi permitido aos pacientes que participaram no Estudo BHV3000-305 continuar em um estudo de extensão aberto durante 12 meses adicionais. A eficácia foi mantida até um ano em um estudo de extensão aberto, no qual os pacientes receberam rimegepanto 75 mg em dias alternados e ainda, conforme necessário, em dias de administração da dose não programados (Figura 4). Uma porção composta por 203 pacientes alocados para o rimegepanto completou o período global de 16 meses de tratamento. A redução média global no número de MMD nestes pacientes, ao longo do período de tratamento de 16 meses, em relação ao início do estudo foi, em média, de 6,2 dias.

Figura 4: Diagrama longitudinal da alteração do número médio de dias de enxaqueca mensal (MMD) desde o período de observação ao longo do tempo durante o tratamento duplo-cego (TDC) (meses 1 a 3) e durante o tratamento com rimegepanto aberto (TA) (meses 4 a 16)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O rimegepanto liga-se seletivamente com alta afinidade ao receptor humano do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e antagoniza a função do recetor do CGRP.

A relação entre a atividade farmacodinâmica e o(s) mecanismo(s) pelo qual o rimegepanto exerce seus efeitos clínicos é desconhecida.

Efeitos Farmacodinâmicos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na pressão arterial em repouso quando rimegepanto foi administrado concomitantemente com sumatriptano (12 mg subcutâneo, administrado em duas doses de 6 mg separadas por uma hora) em comparação com sumatriptano sozinho a voluntários saudáveis.

Eletrofisiologia cardíaca

Em dose única 4 vezes a dose recomendada, o rimegepanto não prolonga o intervalo QT em qualquer extensão clinicamente relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de Nurtec® ODT, o rimegepanto é absorvido com uma concentração máxima em 1,5 horas. Após uma dose supra terapêutica de 300 mg, a biodisponibilidade oral absoluta do rimegepanto é de aproximadamente 64%.

Efeitos da comida

Após a administração de Nurtec® ODT em condições pós-prandiais, com uma refeição com alto ou baixo teor de gordura, o $T_{\text{máx}}$ foi retardado em 1 a 1,5 horas. Uma refeição rica em gordura reduziu a $C_{\text{máx}}$ em 41 a 53% e a AUC



em 32 a 38%. Uma refeição com baixo teor de gordura reduziu a $C_{\text{máx}}$ em 36% e a AUC em 28%. Nurtec® ODT foi administrado independentemente de alimentos em estudos clínicos de segurança e eficácia.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio do rimegepanto é de 120 L. A ligação às proteínas plasmáticas do rimegepanto é de aproximadamente 96%.

Eliminação

Metabolismo

O rimegepanto é primariamente metabolizado pela CYP3A4 e, numa extensão menor, pela CYP2C9. O rimegepanto é a forma primária (~77%) sem metabólitos principais (isto é, que representaram > 10% do material relacionado ao medicamento) detectados no plasma humano.

Excreção

A meia-vida de eliminação do rimegepanto é de aproximadamente 11 horas em indivíduos saudáveis. Após a administração oral de [¹⁴C]-rimegepanto a indivíduos saudáveis do sexo masculino, 78% da radioatividade total é recuperada nas fezes e 24% na urina. O rimegepanto inalterado é o principal componente isolado excretado nas fezes (42%) e na urina (51%).

Linearidade/não linearidade

O rimegepanto exibe aumentos da exposição superiores aos aumentos proporcionais à dose após a administração oral única, o que parece estar relacionando com um aumento da biodisponibilidade dependente da dose.

Interação medicamentosa

Estudos *in vitro*

• Enzimas

O rimegepanto é um substrato de CYP3A4 e CYP2C9 (vide Estudos *In vivo*). O rimegepanto não é um inibidor de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou UGT1A1 em concentrações clinicamente relevantes. No entanto, o rimegepanto é um inibidor fraco da CYP3A4 com inibição dependente do tempo. O rimegepanto não é um indutor de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

• Transportadores

In vitro, o rimegepanto é um substrato dos transportadores de efluxo P-gp e BCRP.

O rimegepanto não é um substrato do OATP1B1 ou do OATP1B3. Considerando a sua baixa depuração renal, o rimegepanto não foi avaliado como um substrato do OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ou MATE2-K.

O rimegepanto não é um inibidor da P-gp, BCRP, OAT1 ou MATE2-K em concentrações clinicamente relevantes. É um inibidor fraco do OATP1B1 e OAT3.

O rimegepanto é um inibidor do OATP1B3, OCT2 e MATE1. Não são esperadas interações medicamentosas clínicas de Nurtec® ODT com estes transportadores, em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos *in vivo*

Inibidores CYP3A4

Em um estudo específico de interação medicamentosa, a administração concomitante de 75 mg de rimegepanto (dose única) com itraconazol, um forte inibidor da CYP3A4, no estado de equilíbrio resultou em exposições aumentadas de rimegepanto (AUC em 4 vezes e $C_{\text{máx}}$ em ~1,5 vezes). Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi realizado para avaliar o efeito da administração concomitante de um inibidor fraco da CYP3A4 na farmacocinética do rimegepanto. A administração concomitante de rimegepanto com um inibidor moderado do CYP3A4 pode aumentar a exposição ao rimegepanto (AUC) em menos de 2 vezes. Não se espera que a administração concomitante de rimegepanto com um inibidor fraco da CYP3A4 tenha um impacto clinicamente significativo nas exposições ao rimegepanto. Consulte também o item 6. Interações Medicamentosas.

Indutores da CYP3A

Em um estudo específico de interação medicamentosa, a administração concomitante de 75 mg de rimegepanto (dose única) com rifampicina, um forte indutor da CYP3A4, no estado de equilíbrio resultou em exposições diminuídas de rimegepanto (AUC em 80% e $C_{\text{máx}}$ em 64%), o que pode levar a perda de eficácia. Nenhum estudo específico de interação medicamentosa foi realizado para avaliar o efeito da administração concomitante de um indutor moderado ou fraco da CYP3A4 na farmacocinética do rimegepanto. Como o rimegepanto é um substrato moderadamente sensível para a CYP3A4, os fármacos que são indutores moderados da CYP3A4 também podem causar redução significativa na exposição ao rimegepanto, resultando em perda de eficácia. Não é esperada interação clinicamente significativa com a administração concomitante de indutores fracos de CYP3A4 e rimegepanto. Consulte também o item 6. Interações Medicamentosas.

Inibidores da CYP2C9

Em um estudo específico de interação medicamentosa, a administração concomitante de 75 mg de rimegepanto (dose única) com fluconazol, um inibidor moderado combinado de CYP3A4 e CYP2C9, resultou em exposições aumentadas de rimegepanto (AUC em 1,8 vezes) sem efeito relevante na $C_{\text{máx}}$. O rimegepanto é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2C9. O aumento na exposição de rimegepanto pode ser atribuído à inibição combinada de CYP2C9 e CYP3A4 com a administração de fluconazol sugerindo uma contribuição menor de CYP2C9. Portanto, não se espera que a inibição da CYP2C9 isoladamente afete significativamente as exposições ao rimegepanto. Consulte também o item 6. Interações Medicamentosas.

Inibidores de BCRP e P-gp

Em um estudo específico de interação medicamentosa, a administração concomitante de Nurtec® ODT com ciclosporina (um potente inibidor dos P-gp e BCRP) e com quinidina (um potente inibidor do P-gp), resultou em um aumento de magnitude semelhante na exposição ao rimegepanto (AUC e $C_{\text{máx}}$ em 1,6 e 1,4 vezes com ciclosporina e em 1,6 e 1,7 vezes com quinidina, respectivamente) [vide item 6. Interações Medicamentosas]. Portanto, não se espera que a administração concomitante de Nurtec® ODT com inibidores de BCRP tenha um impacto clinicamente significativo nas exposições ao rimegepanto.

Substratos MATE1

Em um estudo específico de interação medicamentosa, a administração concomitante de Nurtec® ODT com metformina, um substrato do transportador MATE1, não resultou em impacto clinicamente significativo na farmacocinética da metformina ou na utilização de glicose.

Outros medicamentos

Em estudos específicos de interação medicamentosa, não foram observadas interações farmacocinéticas significativas quando rimegepanto foi administrado concomitantemente com contraceptivos orais (norelgestromina, etinilestradiol), midazolam (um substrato sensível do CY3A4) ou sumatriptano (vide item 3. Características Farmacológicas/Efeitos Farmacodinâmicos).

Populações específicas

Insuficiência renal

Não há diferença clinicamente significativa na exposição de rimegepanto em indivíduos com insuficiência renal em comparação com indivíduos com função renal normal. Em um estudo clínico dedicado, que comparou a farmacocinética de uma dose única de 75 mg de rimegepanto em indivíduos com insuficiência renal leve (depuração da creatinina estimada [CLcr] de 60-89 mL/min), moderada (CLcr de 30-59 mL/min) e severa (CLcr de 15-29 mL/min) com a de indivíduos normais (controle saudável correspondente), foi observado um aumento de menos de 50% da exposição total do rimegepanto. Nurtec® ODT não foi estudado em pacientes com doença renal em estágio terminal (CLcr < 15 mL/min). Consulte o item 8. Posologia e Modo de Usar.

Insuficiência hepática

Não houve diferenças clinicamente significativas na exposição de rimegepanto em indivíduos com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A) e moderada (Child-Pugh classe B) em comparação com indivíduos com função hepática normal. Em um estudo clínico dedicado que comparou a farmacocinética do rimegepanto em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave com a de indivíduos normais (controle saudável correspondente), a exposição do rimegepanto ($C_{\text{máx}}$ e AUC) após uma dose única de 75 mg foi aproximadamente 2 vezes maior nos indivíduos com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Consulte o item 8. Posologia e Modo de Usar.



Outras populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do rimegepanto com base na idade (vide o item 8. Posologia e Modo de Usar), sexo, raça/etnia, peso corporal ou genótipo da CYP2C9 (vide subitem Farmacogenômica).

Farmacogenômica

A atividade da CYP2C9 é reduzida em indivíduos com variantes genéticas, como os alelos CYP2C9*2 e CYP2C9*3. A $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\text{inf}}$ do rimegepanto foram semelhantes em metabolizadores intermediários da CYP2C9 (isto é, *1/*2, *2/*2, *1/*3, $n=43$) em comparação com metabolizadores normais (isto é, *1/*1, $n=72$). Não estão disponíveis dados farmacocinéticos adequados de metabolizadores fracos da CYP2C9 (ou seja, *2/*3). Uma vez que a contribuição da CYP2C9 para o metabolismo do rimegepanto é considerada menor, não se espera que o polimorfismo da CYP2C9 afete significativamente sua exposição.

Toxicologia não clínica

Carcinogênese

A administração oral de rimegepanto a camundongos Tg.rasH2 sensíveis a carcinógenos humanos genotóxicos e não genotóxicos por 26 semanas, e a ratos por 91-100 semanas, não resultou em evidência de tumores induzidos por drogas em nenhuma das espécies. Nestes estudos com animais, a exposição plasmática (AUC) à dose mais elevada testada foi aproximadamente 30 vezes (ratos) a MRHD de 75 mg/dia.

Mutagênese

O rimegepanto foi negativo em ensaios *in vitro* (mutação reversa bacteriana, aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinês) e *in vivo* (micronúcleo de rato).

Comprometimento da fertilidade

A administração oral de rimegepanto a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento, e continuando em fêmeas até o 7º dia de gestação, resultou em redução da fertilidade na dose mais alta (150 mg/kg/dia) testada. Em um segundo estudo de fertilidade testando doses mais baixas (0, 5, 15 ou 25 mg/Kg/dia) não foram observados efeitos adversos na fertilidade, histopatologia uterina ou desenvolvimento embrionário inicial. A dose sem efeito para comprometimento da fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos de 60 mg/kg/dia foi associada a exposições plasmáticas ao fármaco (AUC) aproximadamente 30 vezes a MRHD de 75 mg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nurtec® ODT é contraindicado em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao rimegepanto ou a qualquer um de seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea, em menos de 1% dos pacientes tratados com Nurtec® ODT em estudos clínicos. As reações de hipersensibilidade, incluindo hipersensibilidade grave, como reações anafiláticas, foram relatadas em contextos clínicos e pós-comercialização (vide item 9. Reações Adversas). Algumas reações de hipersensibilidade podem ocorrer dias após a administração. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, descontinuar Nurtec® ODT imediatamente e iniciar uma terapia apropriada (vide item 4. Contraindicações).

Nurtec® ODT não é recomendado:

- Em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item 8. Posologia e Modo de Usar);
- Em pacientes com doença renal terminal ($CL_{\text{Cr}} < 15 \text{ mL/min}$) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar);
- Para a coadministração com inibidores fortes da CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas);
- Para a coadministração com indutores fortes ou moderados da CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez



Não existem dados humanos adequados sobre o risco de desenvolvimento associado ao uso de rimegepanto durante a gravidez. Os estudos em animais demonstram que o rimegepanto não resulta em morte embrionária ou malformações fetais em exposições clinicamente relevantes. Não houve efeitos de desenvolvimento em ratos com doses de até 60 mg/kg/dia (exposições 46 vezes a AUC humana na dose humana máxima recomendada [MRHD] de 75 mg/dia) ou em coelhos até a dose mais alta testada de 50 mg/kg/dia (exposições 10 vezes a MRHD de 75 mg/dia). Em rato, a toxicidade embrionária-fetal (diminuição do peso corporal fetal e aumento das variações esqueléticas) só foi observada em exposições maiores do que as usadas clinicamente (aproximadamente 200 vezes a MRHD de 75 mg/dia) e que foram associadas à toxicidade materna após a administração de rimegepanto durante a gravidez. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Nurtec® ODT durante a gravidez.

Lactação

Um estudo de lactação foi realizado em 12 mulheres lactantes adultas saudáveis que estavam entre 2 semanas e 6 meses após o parto e receberam uma dose oral única de rimegepanto 75 mg. Os resultados estabeleceram uma proporção média de leite para plasma de 0,20 e uma dose infantil relativa de menos de 1% da dose ajustada ao peso materno. Esses dados suportam que a transferência de rimegepanto para o leite materno é baixa. Não há dados sobre os efeitos de rimegepanto em lactentes amamentados ou na produção de leite.

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de rimegepanto da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre o lactente devido ao rimegepanto ou à condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Os estudos em animais não apresentaram impacto clinicamente relevante na fertilidade feminina e masculina (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Nurtec® ODT é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Contém sucralose (edulcorante).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Com base nas reações adversas relatadas, Nurtec® ODT não deve ter influência identificada na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve ser consultado ao usar outros medicamentos além do rimegepanto.

Rimegepanto é um substrato dos transportadores de efluxo do CYP3A4, glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Administração concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4

Evitar a administração concomitante de Nurtec® ODT com inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo: claritromicina, itraconazol, ritonavir), pois o uso concomitante resulta em um aumento significativo na exposição ao rimegepanto (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Evitar outra dose de Nurtec® ODT dentro de 48 horas quando for administrado concomitantemente com inibidores moderados da CYP3A4 (por exemplo: diltiazem, eritromicina, fluconazol), pois o uso concomitante pode resultar em aumento da exposição de rimegepanto (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Administração concomitante com indutores fortes ou moderados da CYP3A4



Evitar a administração concomitante de Nurtec® ODT com indutores fortes (por exemplo: fenobarbital, rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*)) ou moderados (por exemplo: bosentano, efavirenz, modafinil) da CYP3A. O uso concomitante pode resultar em redução significativa na exposição ao rimegepanto, o que pode levar à perda de eficácia de Nurtec® ODT (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Administração concomitante com inibidores fortes da P-gp

Evite outra dose de Nurtec® ODT dentro de 48 horas quando for administrado concomitantemente com inibidores fortes de P-gp (por exemplo: ciclosporina, verapamil, quinidina), pois o uso concomitante pode resultar em aumento da exposição de rimegepanto (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nurtec® ODT deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 48 meses a partir da data de fabricação.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Liofilizado branco a esbranquiçado, circular, gravado com um símbolo exclusivo: .

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Tratamento agudo da enxaqueca: a dose recomendada de Nurtec® ODT é de 75 mg, via oral, conforme necessário.

Profilaxia da enxaqueca: a dose recomendada de Nurtec® ODT é de 75 mg, via oral, em dias alternados.

A dose máxima por dia é de 75 mg de rimegepanto.

Modo de administração

Nurtec® ODT pode ser tomado com ou sem refeições. Colocar o liofilizado orodispersível na língua ou debaixo da língua. O liofilizado orodispersível irá se desintegrar na boca e pode ser tomado sem líquidos.

Para instruções sobre manuseio do medicamento antes da administração, consulte o subitem Instruções de Uso/Manuseio.

Instruções de Uso/Manuseio

As instruções para manusear o medicamento antes da administração são:

- Use as mãos secas ao abrir o blister.
- Destaque a cobertura de alumínio de um blister e remova cuidadosamente o liofilizado orodispersível. Não empurre o liofilizado orodispersível através da película.
- Tome o liofilizado orodispersível imediatamente após a abertura do blister. Não guarde o liofilizado orodispersível fora do blister para uso futuro.

Administração concomitante com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4

Evite a administração concomitante de Nurtec® ODT com inibidores fortes do CYP3A4. Evite outra dose de Nurtec® ODT dentro de 48 horas quando for administrado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4 (vide item 6. Interações medicamentosas).

Administração concomitante com indutores fortes ou moderados do CYP3A4



Evite a administração concomitante de Nurtec® ODT com indutores fortes ou moderados do CYP3A, o que pode levar à perda de eficácia de Nurtec® ODT (vide item 6. Interações medicamentosas).

Administração concomitante com inibidores fortes da P-gp

Evite outra dose de Nurtec® ODT dentro de 48 horas quando for administrado concomitantemente com inibidores fortes da P-gp (vide item 6. Interações medicamentosas).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Nurtec® ODT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

A experiência com Nurtec® ODT é limitada em pacientes com 65 anos ou mais. Não é necessário ajuste da dose, uma vez que a farmacocinética de Nurtec® ODT não é afetada pela idade.

Insuficiência hepática

Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). As concentrações plasmáticas do rimegepanto foram significativamente mais elevadas em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas). Evitar a utilização de Nurtec® ODT em pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. Nurtec® ODT não foi estudado em pacientes com doença renal em estágio terminal e em pacientes em diálise. Deve evitar-se a utilização de Nurtec® ODT em pacientes com doença renal em estágio terminal (CLcr < 15 mL/min) (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Mais de 2.100 pacientes com enxaqueca foram tratados com Nurtec® ODT ou uma forma farmacêutica oral bioequivalente em estudos de registro controlados por placebo. No programa de desenvolvimento geral, mais de 670 pacientes foram expostos por pelo menos 12 meses.

A reação adversa mais comum foi náusea para tratamento agudo (1,2% vs 0,8% em pacientes que receberam placebo) e para profilaxia de enxaqueca (1,4% vs 0,8%). A maioria das reações foi de gravidade leve ou moderada. Hipersensibilidade, incluindo dispnéia e erupção cutânea grave, ocorreu em menos de 1% dos pacientes tratados.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas são listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA na Tabela 4. A categoria de frequência correspondente para cada reação medicamentosa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 4: Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) por Classe de Sistema de Órgãos e Categoria de Frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos (SOC).

Tabela 4 A: Reações Adversas a Medicamentos por SOC e Categoria de Frequência CIOMS, listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC (tratamento agudo).

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico			Reação anafilática* Hipersensibilidade ^a			
Distúrbios gastrointestinais		Náusea				

* Reação adversa ao medicamento (RAM) identificado pós-comercialização.

^a Hipersensibilidade inclui dispneia e erupção cutânea severa (vide item 9. Reações Adversas / subitem Descrição de reações adversas selecionadas).

Tabela 4 B: Reações Adversas a Medicamentos por SOC e Categoria de Frequência CIOMS, listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC (tratamento profilático).

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico						Reação anafilática* Hipersensibilidade*
Distúrbios gastrointestinais		Náusea				

* Reação adversa ao medicamento (RAM) identificado pós-comercialização.

Segurança a longo prazo

A segurança a longo prazo do rimegepanto foi avaliada em dois estudos de extensões abertas de um ano; 1662 pacientes receberam rimegepanto por pelo menos 6 meses e 740 receberam rimegepant por 12 meses para tratamento agudo ou profilático.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

Hipersensibilidade, incluindo dispneia e erupção cutânea severa, ocorreu em menos de 1% dos pacientes tratados nos estudos clínicos. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer dias após a administração, e houve ocorrência de hipersensibilidade retardada grave.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há experiência clínica limitada com a superdose de Nurtec® ODT. Não está disponível um antídoto específico para o tratamento da superdose de rimegepanto. O tratamento de uma superdosagem de rimegepanto deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do



paciente. É pouco provável que o rimegepanto seja removido de forma significativa por diálise, devido à elevada ligação às proteínas séricas (vide item 3. Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

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



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0503

Produzido por:
Catalent UK Swindon Zydys Limited
Swindon, Reino Unido

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

NURCOO_04

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2026		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2026		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2026	- IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	75 MG LIOF ORODISP CT BL AL PLAS PVC/OPA TRANS X 2 75 MG LIOF ORODISP CT BL AL PLAS PVC/OPA TRANS X 8
25/06/2026	0628455267	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2023	0100657236	11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	25/05/2026	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	75 MG LIOF ORODISP CT BL AL PLAS PVC/OPA TRANS X 2 75 MG LIOF ORODISP CT BL AL PLAS PVC/OPA TRANS X 8 75 MG LIOF ORODISP CT BL AL PLAS PVC/OPA TRANS X 16