

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RELPAX 20 mg filmsko obložene tablete

RELPAX 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg eletriptana v obliki eletriptanijevega bromida.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg eletriptana v obliki eletriptanijevega bromida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 20 mg tableta vsebuje 23,00 mg laktoze monohidrata in 0,036 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena 40 mg tableta vsebuje 46,00 mg laktoze monohidrata in 0,072 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

Okrogle, konveksne oranžne tablete z vtisnjenim napisom 'REP 20' oziroma 'REP 40' na eni in 'VLE' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RELPAX je indicirano pri odraslih za akutno zdravljenje glavobola pri migrenskih napadih, z avro ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Tablete zdravila RELPAX je treba vzeti čim prej po začetku migrenskega glavobola, vendar so učinkovite tudi, če jih bolnik vzame pozneje med migrenskim napadom.

Ni dokazano, da bi zdravilo RELPAX preprečilo migrenski glavobol, če se vzame v fazi avre, zato ga je treba jemati le v bolečinski fazi migrene.

Zdravila RELPAX se ne sme uporabljati preventivno.

Odrasli (starost od 18 do 65 let)

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg.

Če se glavobol povrne v 24 urah: če se migrenski glavobol ponovi v 24 urah po začetnem odzivu, je za zdravljenje ponovitve glavobola dokazana učinkovitost drugega odmerka zdravila RELPAX enake jakosti. Če je drugi odmerek potreben, ga bolnik ne sme vzeti prej kot 2 uri po začetnem odmerku.

Če ni učinka: če 2 uri po prvem odmerku zdravila RELPAX še ni učinka, bolnik ne sme vzeti drugega odmerka za zdravljenje istega napada, ker klinične raziskave niso v zadostni meri potrdile njegove učinkovitosti. Klinične raziskave so pokazale, da pri bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje napada, obstaja verjetnost, da se bodo odzvali na zdravljenje naslednjega napada.

Bolniki, pri katerih 40 mg odmerka ni zadostno učinkovit (npr. dobro prenašanje in odsotnost odziva pri 2 od 3 napadov), lahko naslednje migrenske napade učinkovito zdravijo z 80 mg odmerkom (2-krat 40 mg) (glejte poglavje 5.1). Drugega 80 mg odmerka ne smejo vzeti pred potekom 24 ur.

Največji dnevni odmerek ne sme preseči 80 mg (glejte poglavje 4.8).

Starostniki

Varnosti in učinkovitosti eletriptana pri bolnikih, starejših od 65 let, niso sistematično ovrednotili zaradi majhnega števila starostnikov v kliničnih raziskavah. Zato uporaba zdravila RELPAX za starejše bolnike ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Mladostniki (starost od 12 do 17 let)

Učinkovitost zdravila RELPAX pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Otroci (starost od 6 do 11 let)

Varnost in učinkovitost zdravila RELPAX pri otrocih, starih od 6 do 11 let, nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker zdravila RELPAX niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, je uporaba zanje kontraindicirana.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic se poveča učinek zdravila RELPAX na krvni tlak (glejte poglavje 4.4), zato je za vse bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic priporočljiv začetni 20 mg odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 40 mg. Zdravilo RELPAX je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo RELPAX je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti za eletriptanijev bromid ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hudi okvari jeter ali ledvic.
- zmerno hudi ali hudi hipertenziji ali nezdravljeni blagi hipertenziji.
- potrjeni koronarni srčni bolezni, vključno z ishemično boleznijo srca (angino pectoris, predhodnim miokardnim infarktom ali potrjeno nemo ishemično), bolnikih z vazospazmom koronarnih arterij (Prinzmetalova angina), objektivnih ali subjektivnih simptomih ishemične bolezni srca.

- hudih aritmijah ali srčnem popuščanju.
- periferni žilni bolezni.
- anamnezi cerebrovaskularnega insulta (CVI) ali tranzitorne ishemične atake (TIA).
- uporabi ergotamina ali derivatov ergotamina (vključno z metisergidom) v 24 urah pred zdravljenjem z eletriptanom ali po njem (glejte poglavje 4.5).
- sočasni uporabi drugih agonistov receptorjev 5-HT₁ in eletriptana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila RELPAX ni dovoljeno jemati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin in josamicin, ter zaviralci proteaz (ritonavir, indinavir in nelfinavir).

Uporaba zdravila RELPAX je upravičena le, če je diagnoza migrene dokazana. Zdravilo RELPAX ni indicirano za zdravljenje hemiplegične, oftalmoplegične ali bazilarne migrene.

Zdravilo RELPAX se ne sme uporabljati za zdravljenje 'atipičnih' glavobolov, to je glavobolov, ki so lahko povezani z resnim stanjem (kapjo, rupturo anevrizme), ko je cerebralna vazokonstrikcija lahko škodljiva.

Eletriptan je lahko povezan s prehodnimi simptomi, vključno z bolečino in stiskanjem v prsnem košu, ki je lahko izrazito in lahko zajeme tudi grlo (glejte poglavje 4.8). Kadar presodimo, da takšni simptomi kažejo na ishemično bolezen srca, je treba zdravljenje prekiniti in stanje ponovno ovrednotiti.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Zdravilo RELPAX se ne sme uporabljati brez predhodne ocene stanja bolnikov, pri katerih obstaja možnost neprepoznane srčne bolezni ali nevarnost bolezni koronarnih arterij (npr. pri bolnikih s hipertenzijo, sladkorno boleznijo, kadičih ali uporabnikih nikotinskega nadomestnega zdravljenja, moških po 40. letu, postmenopavznih ženskah in osebah z izrazito družinsko anamnezo bolezni koronarnih arterij). Pregledi srca ne odkrijejo vedno vseh bolnikov s srčno boleznijo in v zelo redkih primerih so se po uporabi agonistov receptorjev 5-HT₁ pojavili resni srčni dogodki pri bolnikih, ki niso imeli sočasne srčnožilne bolezni. Bolniki z ugotovljeno boleznijo koronarnih arterij ne smejo uporabljati zdravila RELPAX (glejte poglavje 4.3).

Agonisti receptorjev 5-HT₁ so povezani s koronarnim vazospazmom. V redkih primerih so med jemanjem agonistov receptorjev 5-HT₁ poročali o miokardni ishemiji ali infarktu.

Neželeni učinki so lahko pogostejši med sočasnim jemanjem triptanov in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

V območju kliničnih odmerkov so ob odmerkih eletriptana 60 mg ali več opazili blaga in prehodna zvišanja krvnega tlaka, vendar med kliničnimi raziskavami ta zvišanja niso imela kliničnih posledic. Ta učinek je bil veliko bolj izražen pri bolnikih z okvaro ledvic in starostnikih. Pri bolnikih z okvaro ledvic je bilo območje povprečnega največjega zvišanja sistoličnega krvnega tlaka med 14 in 17 mmHg (normalno 3 mmHg) in diastoličnega tlaka med 14 in 21 mmHg (normalno 4 mmHg). Pri starostnikih je bilo povprečno največje zvišanje sistoličnega krvnega tlaka 23 mmHg v primerjavi s 13 mmHg pri mladih odraslih (placebo 8 mmHg). Obstajajo tudi poročila iz obdobja trženja zdravila o zvišanju krvnega tlaka pri bolnikih, ki so jemali 20 mg in 40 mg odmerke eletriptana, ter pri bolnikih, ki nimajo okvare ledvic in ne sodijo med starostnike.

Glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravila

Čezmerna uporaba kateregakoli analgetika proti glavobolom lahko glavobole poslabša. Če se tako stanje pojavi ali obstaja sum nanj, mora bolnik zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (ali zaradi nje) pogoste ali

vsakodnevne glavobole, je treba posumiti na diagnozo glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil proti glavobolu.

Serotoninski sindrom

Pri sočasni uporabi triptanov in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) so poročali o serotoninskem sindromu (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nenormalnostmi). Te reakcije so lahko hude. Če je sočasno zdravljenje z eletriptanom in zdravili, kot so SSRI in SNRI, klinično utemeljeno, je potrebno ustrezno opazovanje bolnika, zlasti med uvajanjem zdravljenja, pri povečanju odmerka ali pri dodatku drugega serotoninergičnega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo vsebuje tudi barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo RELPAX 20 mg in 40 mg tablete vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na eletriptan

Ključne klinične raziskave o eletriptanu niso dokazale medsebojnega delovanja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, tricikličnimi antidepresivi, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina in flunarizinom, vendar ni na voljo podatkov iz uradnih kliničnih raziskav interakcij s temi zdravili (razen s propranololom; glejte spodaj).

Populacijska farmakokinetična analiza kliničnih raziskav je nakazala majhno verjetnost, da bi na farmakokinetične lastnosti eletriptana vplivala naslednja zdravila: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, estrogensko hormonsko nadomestno zdravljenje, peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen, in zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Eletriptan ni substrat za MAO. Zato ni pričakovati interakcij med eletriptanom in zaviralci MAO. Zaradi tega tudi ni bila opravljena nobena formalna raziskava interakcij.

V kliničnih raziskavah s propranololom (160 mg), verapamilom (480 mg) in flukonazolom (100 mg) se je C_{max} eletriptana povečala 1,1-krat, 2,2-krat oziroma 1,4-krat. Povečanje AUC eletriptana je bilo 1,3-kratno, 2,7-kratno oziroma 2,0-kratno. Teh učinkov niso šteli za klinično pomembne, ker jih ni spremljalo zvišanje krvnega tlaka ali stranski učinki, primerljivi s tistimi pri uporabi samega eletriptana.

V kliničnih raziskavah z eritromicinom (1.000 mg) in ketokonazolom (400 mg), ki sta specifična in močna zaviralca CYP3A4, so opazili znaten porast C_{max} (2 in 2,7-krat) in AUC (3,6 in 5,9-krat) eletriptana. Ta povečana izpostavljenost je bila povezana s povečanjem $t_{1/2}$ eletriptana s 4,6 na 7,1 ure pri eritromicinu in s 4,8 na 8,3 ure pri ketokonazolu (glejte poglavje 5.2). Zato bolniki zdravila RELPAX ne smejo jemati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin in zaviralci proteaz (ritonavir, indinavir in nelfinavir).

V kliničnih raziskavah s peroralnim kofeinom in ergotaminom, ki so ju bolniki zaužili 1 in 2 uri po eletriptanu, so opazili manjša, vendar aditivna zvišanja krvnega tlaka, ki jih je mogoče napovedati

glede na farmakologijo obeh zdravil. Zato odsvetujejo jemanje zdravil, ki vsebujejo ergotamin, ali zdravil ergotskega tipa (npr. dihidroergotamin) v 24 urah po odmerku eletriptana. Prav tako mora po zaužitju zdravil, ki vsebujejo ergotamin, preteči vsaj 24 ur, preden damo eletriptan.

Učinek eletriptana na druga zdravila

Na voljo ni niti *in vitro* niti *in vivo* dokazov, da bi klinični odmerki (in z njimi povezane koncentracije) eletriptana zavrla ali inducirali encime citokroma P450, vključno z encimi CYP3A4, ki presnavljajo zdravila. Zato menijo, da je le malo verjetno, da bi eletriptan preko teh encimov povzročil klinično pomembne interakcije z zdravili.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in serotoniniski sindrom

Pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ter triptanov so poročali o primerih bolnikov s simptomi, primerljivimi s serotoniniskim sindromom (vključno s spremenjenim duševnim stanjem, avtonomno nestabilnostjo in živčnomišičnimi nenormalnostmi) (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo RELPAX ni na voljo kliničnih podatkov o vplivu na nosečnost. Raziskave na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni in fetalni razvoj, skotitev ali postnatalni razvoj. Med nosečnostjo se zdravilo RELPAX lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Dojenje

Eletriptan se izloča v materino mleko. V raziskavi so 8 materam dali enkratno odmerek 80 mg. Povprečna celokupna količina eletriptana v materinem mleku v 24 urah je bila 0,02 % danega odmerka. Kljub temu je potrebna previdnost pri odločanju o uporabi zdravila RELPAX pri doječih ženskah. Izpostavljenost dojenčkov lahko zmanjšamo tako, da ženske 24 ur po zdravljenju ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo RELPAX ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Migrena ali zdravljenje z zdravilom RELPAX lahko pri nekaterih bolnikih povzročita zaspanost ali omotičnost. Bolnikom je treba svetovati, naj med napadom migrene ali po zaužitju zdravila RELPAX ocenijo svojo zmožnost za izvajanje zahtevnih opravil, kakršno je upravljanje vozil.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo RELPAX so v kliničnih preskušanjih uporabili pri več kot 5.000 preiskovancih, ki so dobili en ali dva odmerka zdravila RELPAX po 20, 40 ali 80 mg. Najpogostejši neželeni učinki so bili astenija, somnolenca, navzea in omotica. V randomiziranih kliničnih študijah, v katerih so uporabljali odmerke 20, 40 in 80 mg, so ugotovili, da je pogostnost neželenih učinkov odvisna od odmerka.

Preglednica neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali terapevtske odmerke, so poročali o naslednjih neželenih učinkih (s pogostnostjo $\geq 1\%$ ter večjo kot pri placebo). Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ali redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Organski sistem	pogosti	občasni	redki
Infekcijske in parazitske bolezni	faringitis, rinitis		okužba dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Psihiatrične motnje		motnje mišljenja, agitiranost, zmedenost, depersonalizacija, euforija, depresija, nespečnost	čustvena labilnost
Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol, omotica, mravljinčenje in nenormalno zaznavanje, hipertonijska, hipestezijska, miastenija	tremor, hiperestezijska, ataksija, hipokinezijska, motnje govora, stupor, spremembe v okušanju	
Očesne bolezni		motnje vida, bolečina v očeh, fotofobija, motnje solzenja	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	bolečina v ušesih, tinitus	
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija		bradikardija
Žilne bolezni	zardevanje	motnje perifernega ožilja	šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	tiščanje v grlu	dispneja, motnje dihanja, zehanje	astma, spremembe glasu
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea, suha usta, dispepsija	diareja, glositis	zaprtje, ezofagitis, edem jezika, kolcanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hiperbilirubinemija, zvišanje AST
Bolezni kože in podkožja	potenje	izpuščaj, pruritus	spremembe na koži, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu, mialgija	artralgija, artroza, bolečine v kosteh	artritis, miopatija, trzanje
Bolezni sečil		povečana pogostnost mokrenja, bolezni sečil, poliurija	
Motnje reprodukcije in dojk			bolečina v dojkah, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek toplote, astenija, simptomi v prsnem košu (bolečina, tiščanje, stiskanje), mrzlica, bolečina	splošno slabo počutje, otekel obraz, žeja, edemi, periferni edemi	

Pogosti neželeni učinki, zabeleženi ob uporabi eletriptana, so značilni neželeni učinki, ki se pojavljajo pri skupini agonistov receptorjev 5-HT₁.

V obdobju trženja zdravila so bili opisani naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema: alergijske reakcije, od katerih so nekatere lahko resne, vključno z angioedemom

Bolezni živčevja: serotoninški sindrom, redki primeri sinkope, cerebrovaskularni insult

Žilne bolezni: hipertenzija

Srčne bolezni: miokardna ishemija ali infarkt, koronarni arteriospazem

Bolezni prebavil: kot pri nekaterih drugih agonistih receptorjev 5HT_{1B/1D} so bili opisani redki primeri ishemičnega kolitisa, bruhanje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preiskovanci so prejeli enkratne odmerke 120 mg brez pomembnih neželenih učinkov. Vendar lahko na osnovi farmakologije te skupine zdravil po prevelikem odmerjanju pričakujemo zvišanje krvnega tlaka ali druge resne srčnožilne simptome.

Pri prevelikem odmerjanju je treba uvesti standardne podporne ukrepe. Razpolovni čas izločanja eletriptana je približno 4 ure, zato so nadzor bolnikov in splošni podporni ukrepi po prevelikem odmerjanju eletriptana potrebni vsaj 20 ur oziroma dokler so znaki ali simptomi še prisotni.

Ni znano, kakšen je učinek hemodialize ali peritonealne dialize na serumske koncentracije eletriptana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, selektivni agonisti receptorjev 5-HT₁

Oznaka ATC: N02CC06

Mehanizem delovanja

Eletriptan je selektivni agonist na žilnih receptorjih 5-HT_{1B} in nevronskih receptorjih 5-HT_{1D}. Kaže tudi močno afiniteto za receptor 5-HT_{1F}, kar pripomore k njegovemu protimigrenskemu delovanju. Eletriptan ima šibko afiniteto do humanih rekombinantnih receptorjev 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} in 5-HT₇.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila RELPAX pri akutnem zdravljenju migrene so ovrednotili v desetih s placebom nadzorovanih raziskavah, v katere je bilo vključenih več kot 6.000 bolnikov (vse skupine zdravljenja), ki so zdravilo prejemali v odmerkih od 20 do 80 mg. Ublažitev glavobola je nastopila že v 30 minutah po zaužitju zdravila. Stopnja odziva (to je ublažitev zmerne ali hudega glavobola do prenehanja bolečine ali do blage bolečine) dve uri po odmerjanju je bila 59 do 77 % pri 80 mg odmerku, 54 do 65 % pri 40 mg odmerku, 47 do 54 % pri 20 mg odmerku in 19 do 40 % pri placebu. Zdravilo RELPAX je bilo učinkovito tudi pri zdravljenju simptomov, povezanih z migreno, kot so bruhanje, navzea, fotofobija in fonofobija.

Priporočilo za titriranje odmerka do 80 mg temelji na izsledkih dolgotrajnih odprtih raziskav in kratkotrajne dvojno slepe raziskave, kjer so opazili le težnjo k statistični pomembnosti.

Zdravilo RELPAX je učinkovito pri migreni ob menstruaciji. Ni dokazov, da bi jo preprečil, če ga vzamemo v fazi avre, zato ga je treba vedno jemati le v bolečinski fazi migrene.

V farmakokinetični raziskavi, ki ni bila nadzorovana s placebom, so pri bolnikih z okvaro ledvic zabeležili večje zvišanje krvnega tlaka po 80 mg odmerku zdravila RELPAX kot pri normalnih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4). To je težko razložiti s farmakokinetičnimi spremembami in lahko predstavlja specifičen farmakodinamični odziv na eletriptan pri bolnikih z okvaro ledvic.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Eletriptan se po peroralnem zaužitju hitro in dobro absorbira v prebavilih (vsaj 81 %). Absolutna peroralna biološka uporabnost pri moških in ženskah je približno 50 %. Mediana t_{max} nastopi 1,5 ure po zaužitju. Pri razponu kliničnih odmerkov (20 do 80 mg) so dokazali linearno farmakokinetiko.

AUC in C_{max} eletriptana se po zaužitju z obrokom z veliko maščob povečata približno za 20 do 30 %. Po zaužitju med migrenskim napadom se je AUC zmanjšala za približno 30 %, t_{max} pa je narasel na 2,8 ure.

Po večkratnih odmerkih (20 mg trikrat na dan) v obdobju 5 do 7 dni ostane farmakokinetika eletriptana linearna in njegova akumulacija pričakovana. Pri večkratnih odmerjanjih večjih odmerkov (40 mg trikrat in 80 mg dvakrat na dan) je bila akumulacija eletriptana v 7 dneh nad pričakovano (približno za 40 %).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve eletriptana po intravenskem vnosu je 138 l, kar kaže na porazdelitev v tkiva. Eletriptan je le zmerno vezan na beljakovine (približno 85 %).

Biotransformacija

Raziskave *in vitro* kažejo, da se eletriptan primarno presnavlja preko jetrnega encima citokrom P-450 CYP3A4. To odkritje potrjujejo povečane koncentracije eletriptana v plazmi ob sočasnem jemanju z eritromicinom in ketokonazolom, ki sta znana selektivna in močna zaviralca CYP3A4. Raziskave *in vitro* kažejo tudi na majhno vlogo CYP2D6, čeprav klinične raziskave ne dajejo dokazov o polimorfizmu pri tem encimu.

Obstajata dva glavna dokazana cirkulirajoča presnovka, ki pomembno pripomoreta k plazemski radioaktivnosti po uporabi s C^{14} označenega eletriptana. Presnovek, ki nastane ob N-oksidaciji, ni bil aktiven pri živalskih modelih *in vitro*. Presnovek, ki nastane z N-demetilacijo, deluje podobno kot eletriptan pri živalskih modelih *in vitro*. Tretjega področja radioaktivnosti v plazmi niso uradno

potrdili, vendar je zelo verjetno, da gre za mešanico hidroksiliranih presnovkov, ki so jih prav tako opazili izločene v seču in blatu.

Koncentracije N-demetiliranih aktivnih presnovkov v plazmi ustrezajo samo 10 do 20 % koncentracije osnovne spojine, zato ni pričakovati, da bi znatno prispevale k terapevtskemu delovanju eletriptana.

Izločanje

Povprečni celokupni plazemski očistek eletriptana po intravenskem vnosu je 36 l/h s končnim plazemskim razpolovnim časom približno 4 ur. Povprečni ledvični očistek po zaužitju je približno 3,9 l/h. Neledvični očistek predstavlja približno 90 % celotnega očistka, kar kaže na to, da se eletriptan primarno izloča s presnovo.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol

Metaanaliza kliničnih farmakoloških raziskav in populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih raziskav kažeta na to, da spol nima klinično pomembnega vpliva na plazemsko koncentracijo eletriptana.

Starostniki (65 let in več)

Med starostniki (65-93 let) in mlajšimi odraslimi osebami obstaja majhno, a statistično nepomembno zmanjšanje (16 %) očistka, ki je povezano s statistično pomembnim podaljšanjem razpolovne dobe (s približno 4,4 ure na 5,7 ure).

Mladostniki (starost od 12 do 17 let)

Farmakokinetika eletriptana, uporabljenega med napadi (40 mg in 80 mg), je bila pri mladostnikih z migreno podobna kot pri zdravih odraslih.

Otroci (starost od 6 do 11 let)

Očistek eletriptana je pri otrocih in mladostnikih enak. Vendar je volumen porazdelitve manjši pri otrocih, kar povzroči višje plazemske vrednosti, kot bi jih pričakovali glede na enake odmerke pri odraslih.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (Child-Pugh A in B) je dokazano statistično pomembno povečanje AUC (34 %) in podaljšanje razpolovne dobe. Pokazal se je majhen dvig C_{max} (18 %). Ta majhna sprememba v izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina 61-89 ml/min), zmerno (očistek kreatinina 31-60 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso opazili statistično pomembnih sprememb v farmakokinetiki eletriptana ali plazemski vezavi na beljakovine. V tej skupini so opazili zvišanje krvnega tlaka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- laktoza monohidrat
- premreženi natrijev karmelozat
- magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

- titanov dioksid (E171)
- hipromeloza (E464)
- laktoza monohidrat
- triacetin (E1518)
- sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 6 tabletami (20 ali 40 mg) v pretisnih omotih iz PVC/Aclar/aluminija (1 x 6 filmsko obloženih tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01330/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.11.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 04.09.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 11. 2023