

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RELPAK 40 mg potahované tablety

RELPAK 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje eletriptani hydrobromidum 48,485 mg nebo 96,970 mg, což odpovídá eletriptanum 40 mg nebo 80 mg v jedné tabletě.

Pomocné látky se známým účinkem: 43,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu) ve 40mg tabletě a 87,4 mg v 80mg tabletě; oranžová žlut.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

40 mg: Oranžové, kulaté, potahované tablety, na jedné straně vyraženo „VLE“, na druhé straně „REP 40“.

80 mg: Oranžové, kulaté, potahované tablety, na jedné straně vyraženo „VLE“, na druhé straně „REP 80“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RELPAK je indikován k akutní léčbě fáze bolesti hlavy při záchvatech migrény, s aurou nebo bez aury.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety přípravku RELPAK je nutno užít co nejdříve po nástupu migrenózní bolesti hlavy, jsou však účinné, i pokud se užijí později během záchvatu migrény.

Bylo zjištěno, že pokud se přípravek RELPAK použije během aury, nezabrání nástupu migrenózní bolesti hlavy, proto je nutno přípravek RELPAK užívat pouze během migrenózní fáze bolesti hlavy.

Tablety přípravku RELPAK nelze užívat profylakticky.

Dospělí (ve věku 18-65 let)

Doporučená počáteční dávka je 40 mg.

Pokud se bolesti hlavy vrátí do 24 hodin: v případě, že po počáteční odpovědi dojde do 24 hodin k recidivě migrenózních bolestí hlavy, zajistí druhá dávka přípravku RELPAK stejné síly účinnou léčbu recidivy. Druhá dávka by neměla být užita dříve než 2 hodiny po užití počáteční dávky.

Pokud se nedostaví odpověď: v případě, že se při bolestech hlavy nedostaví odpověď po první dávce přípravku RELPAK do 2 hodin, nelze užít na stejný záchvat druhou dávku, protože v klinických studiích se v této situaci neprokázala dostatečná účinnost druhé dávky. Klinické studie ale ukázaly, že

většina nemocných, u nichž nedošlo k odpovědi na léčbu záchvatu, bude pravděpodobně reagovat na léčbu následujícího záchvatu.

Nemocní, u nichž nedojde k uspokojivé odpovědi na dávku 40 mg (tzn. nemocní s dobrou snášenlivostí, ale nedostatečnou odpovědí na 2 ze 3 záchvatů), lze účinně léčit dávkou 80 mg při následujícím záchvatu migrény (viz bod 5.1). Během 24 hodin nelze užít druhou 80 mg dávku.

Maximální denní dávka nesmí překročit 80 mg (viz bod 4.8).

Starší pacienti (nad 65 let)

Bezpečnost a účinnost eletriptanu u pacientů ve věku nad 65 let nebyla systematicky hodnocena vzhledem k malému počtu těchto pacientů v klinických studiích. Používání přípravku RELPAX u starších pacientů se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Dospívající (12-17 let)

Účinnost přípravku RELPAX u dospívajících ve věku 12-17 let nebyla zjišťována. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Děti (6-11 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku RELPAX u dětí ve věku 6-11 let nebyly hodnoceny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

U nemocných s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutno dávku upravovat. Protože přípravek RELPAX nebyl u pacientů s těžkou poruchou jaterní funkce zkoušen, je u těchto pacientů kontraindikován.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože se účinky přípravku RELPAX na krevní tlak při poruše funkce ledvin zesilují (viz bod 4.4), je u pacientů s lehkou či středně závažnou poruchou funkce ledvin doporučena úvodní dávka 20 mg. Maximální denní dávka by neměla překročit 40 mg. Přípravek RELPAX je kontraindikován u pacientů s těžkým postižením ledvin.

Způsob podání

Tablety je nutno užít vcelku a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek RELPAX je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na eletriptan nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin.
- s středně těžkou nebo těžkou hypertenzí, nebo neléčenou lehkou hypertenzí.
- s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (angina pectoris, prodělaný infarkt myokardu nebo prokázaná němá ischemie).
- s koronárními arteriálními vasospazmy (Prinzmetalova angina pectoris) nebo objektivními nebo subjektivními symptomy ischemické choroby srdeční.
- s významnými arytmiemi nebo srdečním selháním.
- s ischemickou chorobou periferních cév.

- s cerebrovaskulární příhodou nebo tranzitorní ischemickou příhodou (TIA) v anamnéze.
- při podávání ergotaminu, derivátů ergotaminu (včetně metylsergidu) nebo jiných agonistů 5-HT₁ receptorů s eletriptanem 24 hodin před nebo po podání eletriptanu (viz bod 4.5).
- při souběžném podání jiných agonistů 5-HT₁ receptorů s eletriptanem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

RELPAK se nesmí užívat spolu se silnými inhibitory CYP3A4, např. ketokonazolem, itraconazolem, erythromycinem, klarithromycinem, josamycinem a inhibitory proteáz (ritonavirem, indinavirem a nelfinavirem).

RELPAK lze použít pouze v případech, kdy byla jednoznačně stanovena diagnóza migrény. RELPAK není určen k léčbě hemiplegické, oftalmologické ani bazilární migrény.

RELPAK nelze podávat při léčbě „atypických“ bolestí hlavy, tedy bolestí hlavy, které mohou souviset s jiným závažným onemocněním (cévní mozkovou příhodou, rupturou aneurysmatu), kdy může být cerebrovaskulární vazokonstrikce škodlivá.

Eletriptan může vést k přechodným symptomům zahrnujícím bolest na hrudi a svírání, které mohou být velmi intenzivní a zasahovat i hrdlo (viz bod 4.8). Pokud existuje domněnka, že tyto symptomy znamenají ischemickou chorobu srdeční, pak by neměla být užita další dávka a je třeba provést vhodné vyšetření.

Pacienti se srdečním selháním

Přípravek RELPAK by neměl být podáván bez předchozího vyšetření pacientům, u nichž je pravděpodobnost nerozpoznaného srdečního onemocnění, ani pacientům s rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS) (tedy pacientům s hypertenzí, diabetem, kuřákům nebo pacientům užívajícím nikotinovou substituční terapii, mužům nad 40 let, ženám po menopauze a pacientům s významnou rodinnou anamnézou ICHS). Vyšetření srdce nemusí nutně zjistit každý případ onemocnění srdce, a ve velmi vzácných případech se objevily po nasazení agonistů 5-HT₁ velmi závažné srdeční příhody u pacientů bez základního kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční nesmějí užívat přípravek RELPAK (viz bod 4.3).

Agonisté 5-HT₁ receptorů jsou dávány do souvislosti s koronárním vazospasmem. V ojedinělých případech byly v souvislosti s agonisty 5-HT₁ receptorů popsány případy ischemie myokardu nebo infarktu myokardu.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytovat častěji během současné léčby triptany a bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Při zachování doporučeného klinického dávkování bylo pozorováno po užití eletriptanu v dávkách 60 mg a vyšších mírné a přechodné zvýšení krevního tlaku. V klinických studiích však nebyly zaznamenány žádné klinické důsledky tohoto zvýšení. Účinek byl výraznější u jedinců s poruchou funkce ledvin a u starších osob. U jedinců s poruchou renální funkce bylo rozmezí průměrného maximálního zvýšení systolického krevního tlaku 14-17 mmHg (normální 3 mmHg) a diastolického krevního tlaku 14-21 mmHg (normální 4 mmHg). U starších jedinců bylo průměrné maximální zvýšení systolického krevního tlaku 23 mmHg ve srovnání se 13 mmHg u mladých dospělých jedinců (placebo 8 mmHg). Po uvedení přípravku na trh bylo zaznamenáno zvýšení krevního tlaku u pacientů užívajících dávky 20 a 40 mg eletriptanu, i u pacientů bez poškození ledvin a u pacientů mladších 65 let.

Bolest hlavy z nadužívání léků (Medication overuse headache - MOH)

Dlouhodobé užívání jakéhokoli přípravku proti bolesti hlavy může vést ke zhoršení těchto bolestí. Zaznamená-li pacient tuto situaci, nebo je-li na ni podezření, je vhodné vyhledat lékařskou pomoc a

ukončit léčbu. Diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků lze očekávat u pacientů s častou nebo každodenní bolestí hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti.

Serotoninový syndrom

Při léčbě triptany a současně inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) byly hlášeny případy serotoninového syndromu (zahrnující změnu mentálních funkcí, autonomní nestabilitu a neuromuskulární abnormality). Tyto reakce mohou být závažné. Je-li současná léčba triptany a SSRI nebo SNRI klinicky opodstatněná, je doporučováno patřičné sledování pacienta, zvláště na počátku léčby nebo při zvyšování dávky, nebo při přidání další serotonergní léčby (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje též barvivo oranžovou žlut, která může způsobovat alergické reakce.

Tablety přípravku RELPAX obsahují méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě. Pacienti na dietě s nízkým obsahem sodíku mají být informováni, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na eletriptan

V pivotních klinických studiích eletriptanu nebyl popsán žádný důkaz interakce s betablokátory, tricyklickými antidepresivy, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu či flunarizinem, ale údaje z formálních klinických studií interakcí s těmito přípravky nejsou dostupné (s výjimkou propranololu, viz dále).

Populační farmakokinetická analýza klinických studií naznačila, že by následující léčiva (betablokátory, tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, estrogenová hormonální substituční léčba, perorální kontraceptiva obsahující estrogen a blokátory kalciových kanálů) nejspíše neměla mít vliv na farmakokinetické vlastnosti eletriptanu.

Eletriptan není substrátem MAO, proto se nepředpokládá žádná interakce mezi eletriptanem a inhibitory MAO. Z tohoto důvodu nebyla provedena žádná formální interakční studie.

V klinických studiích s propranololem (160 mg), verapamilem (480 mg) a flukonazolem (100 mg) byla hodnota C_{max} eletriptanu zvýšena 1,1krát, 2,2krát resp. 1,4krát. Zvýšení hodnoty AUC eletriptanu dosáhlo 1,3; 2,7; resp. 2násobku. Tyto účinky nejsou považovány za klinicky významné, protože nedošlo k odpovídajícím zvýšením krevního tlaku nebo nežádoucích účinků ve srovnání s podáváním samotného eletriptanu.

V klinických studiích s erythromycinem (1000 mg) a ketokonazolem (400 mg), což jsou specifické a silné inhibitory CYP3A4, byla pozorována významná zvýšení C_{max} (2 a 2,7x) a AUC (3,6 a 5,9x) eletriptanu. Tato zvýšená expozice znamenala zvýšení $t_{1/2}$ eletriptanu z 4,6 hodin na 7,1 hodin pro erythromycin a z 4,8 hodin na 8,3 hodin pro ketokonazol (viz bod 5.2). RELPAX by se proto neměl užívat spolu s účinnými inhibitory CYP3A4, například ketokonazolem, itraconazolem, erythromycinem, klarithromycinem, josamycinem a inhibitory proteáz (ritonavirem, indinavirem a nelfinavirem).

V klinických studiích s perorálním kofeinem/ergotaminem podávaným 1 a 2 hodiny po podání eletriptanu byla pozorována malá, i když aditivní zvýšení krevního tlaku, která lze predikovat na základě farmakologie obou léků. Proto je doporučeno, aby přípravky obsahující ergotamin nebo léky ergotového typu (např. dihydroergotamin) nebyly užívány 24 hodin po užití eletriptanu. Stejně tak by mělo uplynout alespoň 24 hodin po podání přípravku obsahujícího ergotamin, než bude užit přípravek eletriptan.

Účinek eletriptanu na jiné léky

K dispozici nejsou žádné *in vitro* ani *in vivo* důkazy o tom, že klinické dávky (a s tím související koncentrace) eletriptanu inhibovaly nebo indukovaly cytochrom P450 včetně CYP3A4 metabolizující enzymy; proto se nepředpokládá, že by eletriptan způsoboval klinicky významné lékové interakce zprostředkované těmito enzymy.

Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) / inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a serotoninový syndrom

Při užití inhibitorů selektivního vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitorů selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a triptanů, byly hlášeny případy popisující pacienty se serotoninovým syndromem (zahrnující změnu mentálních funkcí, autonomní nestabilitu a neuromuskulární abnormality) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství: k dispozici nejsou žádné údaje o expozici přípravku RELPAX v těhotenství. Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embryí/plodů, porod nebo na vývoj po porodu. Přípravek RELPAX je možné užívat v těhotenství pouze, je-li to nezbytné.

Kojení: eletriptan se vylučuje do mateřského mléka. Ve studii u 8 žen, jimž byla podána jediná dávka 80 mg eletriptanu činilo průměrné celkové množství eletriptanu v mateřském mléce během 24 hodin 0,02 % dávky. Přesto je nutná opatrnost v případech, kdy se zvažuje možnost podání přípravku RELPAX kojícím ženám. Expozici kojenců lze omezit na minimum tím, že žena 24 hodin po užití přípravku nekojí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Migréna nebo léčba přípravkem RELPAX mohou způsobovat u některých nemocných závratě a ospalost. Proto se u nemocných, provádějících náročnější práce (např. řízení nebo obsluha strojů), během záchvatu migrény nebo po podání přípravku RELPAX doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích byl přípravek RELPAX podán více než 5000 jedincům, kteří užívali jednu nebo dvě dávky přípravku o síle 20, 40 nebo 80 mg. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byla asténie, ospalost, nausea a závratě. V randomizovaných klinických studiích při užití dávek 20, 40 a 80 mg byl pozorován trend závislosti nežádoucích účinků na dávce.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Následující nežádoucí účinky (s incidencí $\geq 1\%$ a vyšší než při užití placeba) byly hlášeny u pacientů užívajících terapeutické dávky v klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou tříděny podle třídy a četnosti (časté $\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $<1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $<1/1000$)).

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Infekce a infestace	Faryngitida, rhinitida		Infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému			Lymfadenopathie
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Psychiatrické		Abnormální	Emoční labilita

poruchy		uvažování, agitovanost, zmatenost depersonalizace, eufórie deprese a nespavost	
Poruchy nervového systému	Ospalost, bolest hlavy, závratě, mravenčení nebo abnormální pocity, hypertonie, hypostézie a myasténie	Třes, hyperestézie, ataxie, hypokineze, poruchy řeči, stupor a poruchy chuti	
Poruchy oka		Abnormální vidění, bolest oka, fotofobie, porucha slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Bolest ucha, tinnitus	
Srdeční poruchy	Palpitace, tachykardie		Bradykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí	Periferní cévní porucha	Šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pocit napětí v hrdle	Dyspnoe, poruchy dýchání, zívání	Astma, změna hlasu
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea, sucho v ústech, dyspepsie	Průjem a glositida	Zácpa, ezofagitida, otok jazyka a říhání
Poruchy jater a žlučových cest			Hyperbilirubinémie, zvýšení AST
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pocení	Vyrážka a svědění	Poruchy kůže, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad, myalgie	Artralgie, artróza a bolest kostí	Artritida, myopatie a záškuby
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšená četnost močení, porucha funkce močových cest a polyurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Bolest prsů a menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka, asténie, symptomy na hrudi (bolest, pocit tísně, tlak) a zimnice a bolest	Malátnost, otok obličeje, žízeň, otok a otok končetin	

Časté nežádoucí účinky pozorované při podávání eletriptanu jsou typické nežádoucí účinky uváděné v souvislosti s agonisty 5-HT₁ jako skupiny.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému: alergické reakce, z nichž některé mohou být závažné, včetně angioedému

Poruchy nervového systému: serotoninový syndrom, vzácné případy synkopy, cévní mozková příhoda

Cévní poruchy: hypertenze

Srdeční poruchy: ischemie nebo infarkt myokardu, koronární arteriospasmus

Gastrointestinální poruchy: stejně jako u jiných agonistů 5HT_{1B/1D} byly hlášeny vzácné případy ischemické kolitidy a zvracení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při klinickém zkoušení dostali jedinci jednorázovou dávku až 120 mg bez významných nežádoucích účinků. Vzhledem k farmakologickým vlastnostem této skupiny léků se však při předávkování může vyskytnout hypertenze nebo jiné závažnější kardiovaskulární symptomy.

V případě předávkování je nutno přijmout standardní podpůrná opatření. Poločas vylučování eletriptanu je přibližně 4 hodiny, proto musí po předávkování eletriptanem pokračovat monitorování nemocných a poskytování obecných podpůrných opatření po dobu minimálně 20 hodin nebo tak dlouho, dokud přetrvávají známky a příznaky předávkování.

Není známo, jaký vliv má hemodialýza nebo peritoneální dialýza na sérové koncentrace eletriptanu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimigrenika, selektivní agonisté serotoninu na (5HT₁) – receptorech
ATC kód: NO2C CO6

Mechanismus účinku

Eletriptan je selektivním agonistou cévních 5-HT_{1B} receptorů a neuronálních 5-HT_{1D} receptorů. Eletriptan vykazuje i vysokou afinitu vůči receptoru pro 5-HT_{1F}, což může přispívat k jeho antimigrenóznímu mechanismu účinku. Eletriptan má mírnou afinitu vůči receptorům pro lidský rekombinantní 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} a 5-HT₇.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku RELPAX při akutní léčbě migrény byla hodnocena v 10 studiích kontrolovaných placebem, do nichž bylo zařazeno více než 6000 pacientů (všechny léčené skupiny), kteří dostávali přípravek RELPAX v dávkách 20 až 80 mg. Ke zmírnění bolesti hlavy došlo již po 30 minutách po podání perorální dávky. Poměr kladných klinických reakcí (tj. snížení středně těžké nebo těžké bolesti hlavy na mírnou nebo žádnou bolest) 2 hodiny po užití dávky dosahoval 59-77 % po dávce 80 mg, 54-65 % při dávce 40 mg, 47-54% při dávce 20 mg a 19-40 % po podání placeba. RELPAX byl také účinný při léčbě přidružených příznaků migrény, jako je zvracení, nevolnost, fotofobie a fonofobie.

Doporučení pro titraci dávky na 80 mg je odvozeno z otevřených dlouhodobých studií a z krátkodobé dvojité zaslepené studie, z níž vyplynul pouze trend směrem ke statistické významnosti.

Přípravek RELPAX je účinný při léčbě migrény související s menstruací. Ukázalo se, že pokud se přípravek RELPAX užije ve fázi aury, nezabrání bolestem hlavy migrenózního typu, a proto je nutno přípravek užívat pouze ve fázi bolestí hlavy při migréně.

Ve farmakokinetické studii nekontrolované placebem u pacientů s poruchou funkce ledvin byl pozorován vyšší vzestup krevního tlaku po dávce 80 mg přípravku RELPAX ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4). Toto zjištění nelze vysvětlit farmakokinetickými změnami, takže může znamenat specifickou farmakodynamickou odpověď na eletriptan u pacientů s poruchou renálních funkcí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se eletriptan rychle a dobře vstřebává (minimálně 81 %) z gastrointestinálního traktu. Absolutní biologická dostupnost po perorální dávce u mužů i žen činí přibližně 50 %. Průměrné T_{max} se dosahuje přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání. V celém klinickém rozmezí klinických dávek (20 - 80 mg) byla zjištěna lineární farmakokinetika.

Hodnoty AUC a C_{max} eletriptanu byly přibližně o 20 – 30 % vyšší při perorálním podání spolu s jídlem bohatým na tuky. Po perorálním podání během záchvatu migrény bylo zjištěno snížení AUC přibližně o 30 % a hodnota T_{max} se prodloužila na 2,8 hodin.

Po opakovaných dávkách (20 mg 3x denně) po dobu 5 - 7 dní zůstávala farmakokinetika eletriptanu lineární a bylo možno předvídat kumulaci. Při opakovaném podání větších dávek (40 mg 3x denně a 80 mg 2x denně) byla kumulace léku za dobu 7 dní vyšší než předvídaná (přibližně 40 %).

Distribuce v organismu

Distribuční objem eletriptanu po i.v. aplikaci je 138 l, což ukazuje na distribuci do tkání. Eletriptan se váže na bílkoviny pouze ve středně vysoké míře (přibližně 85 %).

Biotransformace

In vitro studie ukazují, že eletriptan je biotransformován převážně enzymem CYP3A4 jaterního cytochromu P-450. Tento nálezn je podložen zvýšenými plazmatickými koncentracemi eletriptanu po současném podání spolu s erytromycinem nebo ketokonazolem, což jsou známé selektivní a silné inhibitory CYP3A4. *In vitro* studie ukazují i na malé ovlivnění CYP2D6, i když klinické studie neprokázaly žádný polymorfismus s tímto enzymem.

Byly zjištěny dva hlavní cirkulující metabolity, které významnou měrou přispívají k radioaktivitě plazmy po podání eletriptanu značeného C^{14} . Metabolit, vzniklý N-oxidací, nevykazoval v *in vitro* zvířecích modelech žádnou aktivitu. V *in vitro* modelech se zvířaty bylo zjištěno, že aktivita metabolitu vzniklého N-demetylací je podobná aktivitě eletriptanu. Třetí oblast radioaktivity nebyla v plazmě formálně zjištěna, jde však nejspíše o směs hydroxylovaných metabolitů, které byly také pozorovány vyloučené v moči a stolici.

Plazmatické koncentrace N-metylovaného aktivního metabolitu dosahují pouze 10 – 20 % mateřské látky, takže nelze předpokládat, že by významně přispívaly k terapeutickému účinku eletriptanu.

Eliminace z organismu

Průměrná celková plazmatická clearance eletriptanu po podání i.v. je 36 l/hod. s výsledným plazmatickým poločasem přibližně 4 hodin. Průměrná renální clearance po perorálním podání je přibližně 3,9 l/hod. Nerenální clearance představuje přibližně 90 % celkové clearance, což dokazuje, že k vylučování eletriptanu dochází převážně prostřednictvím metabolismu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Metaanalýza dat řady klinických farmakologických studií a populační farmakokinetická analýza dat z klinických studií ukazuje, že pohlaví nemocných nemá žádný klinicky významný vliv na plazmatické koncentrace eletriptanu.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U starších nemocných (65 - 93 let) lze ve srovnání s mladšími dospělými jedinci pozorovat mírné, i když ne statisticky významné snížení (16%) clearance, doprovázené statisticky významným prodloužením poločasu (přibližně ze 4,4 hodin na 5,7 hodin).

Dospívající (ve věku 12 - 17 let)

Farmakokinetika eletriptanu (40 mg a 80 mg) u dospívajících jedinců trpících migrénou, kteří dostávali dávky léku mezi záchvaty, byla podobná farmakokinetice u zdravých dospělých jedinců.

Děti (ve věku 6 - 11 let)

Clearance eletriptanu se neliší od clearance dospívajících. U dětí je však menší distribuční objem, což způsobuje vyšší plazmatické hladiny, než které by bylo možno očekávat po podání stejné dávky dospělým.

Pacienti s poruchou funkce jater

Nemocní s poruchou funkce jater (Child-Pugh A a B) vykazovaly statisticky významné zvýšení hodnot AUC (34 %) i poločasu. Bylo pozorováno malé zvýšení hodnoty $C_{\max}$ (18 %). Nepředpokládá se, že by tato malá změna expozice byla klinicky významná.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nemocní s lehkou (clearance kreatininu 61 - 89 ml/min.), středně těžkou (clearance kreatininu 31 - 60 ml/min.) ani těžkou (clearance kreatininu < 30 ml/min.) poruchou funkce ledvin nevykazovaly žádné statisticky významné změny farmakokinetiky eletriptanu ani vazby na proteiny v plazmě. V této skupině nemocných bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data získaná z klasických studií, farmakologických dat bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity, ani toxicity pro reprodukci, neprokázala žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet

Mikrokryсталická celulóza, monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát

Potah tablet

Potahová soustava opadry OY-LS-23016 oranžová (hypromelosa, monohydrát laktosy, triacetin, oxid titaničitý (E 171), oranžová žluť (E 110)), potahová soustava opadry YS-2-19114-A bezbarvá (hypromelosa, triacetin)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/Aclar/Al blistr, krabička

Velikost balení:

40 mg – 2, 4 nebo 5 potahovaných tablet

80 mg – 2 nebo 5 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

40 mg: 33/304/00-C

80 mg: 33/305/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.5.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 21.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2023