

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

RELPAK 20 mg  
RELPAK 40 mg  
RELPAK 80 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### RELPAK 20 mg

každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg eletriptánu (ako eletriptánium-bromid).

#### Pomocné látky so známym účinkom

každá filmom obalená tableta obsahuje 23 mg laktózy a 0,036 mg žlti oranžovej.

#### RELPAK 40 mg

každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg eletriptánu (ako eletriptánium-bromid).

#### Pomocné látky so známym účinkom

každá filmom obalená tableta obsahuje 46 mg laktózy a 0,072 mg žlti oranžovej.

#### RELPAK 80 mg

každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg eletriptánu (ako eletriptánium-bromid).

#### Pomocné látky so známym účinkom

každá filmom obalená tableta obsahuje 92 mg laktózy a 0,144 mg žlti oranžovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### RELPAK 20 mg

oranžové okrúhle konvexné filmom obalené tablety s označením „REP 20“ na jednej strane a „VLE“ na strane druhej.

#### RELPAK 40 mg

oranžové okrúhle konvexné filmom obalené tablety s označením „REP 40“ na jednej strane a „VLE“ na strane druhej.

#### RELPAK 80 mg

oranžové okrúhle konvexné filmom obalené tablety s označením „REP 80“ na jednej strane a „VLE“ na strane druhej.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

RELPAK je indikovaný dospelým pacientom na akútnu liečbu fázy bolesti hlavy pri záchvatoch migrény s aurou alebo bez aury.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Tablety RELPAX sa majú užiť čím skôr po začiatku migrenóznej bolesti hlavy, ale sú tiež účinné, keď sa užijú v neskoršom štádiu počas záchvatu migrény.

Zistilo sa, že ak sa RELPAX užije počas aury, nezabráni nástupu migrenóznej bolesti hlavy, a preto sa RELPAX musí užiť iba počas fázy bolesti hlavy pri migréne.

Tablety RELPAX sa nemajú podávať profylakticky.

### Dospelí (vo veku 18 – 65 rokov)

Odporúčaná začiatková dávka je 40 mg.

*Ak sa bolesti hlavy vrátia do 24 hodín:* ak sa migrenózne bolesti hlavy objavia opäť do 24 hodín od počiatkovej odpovede, bola v liečbe recidívy preukázaná účinnosť druhej dávky RELPAXU rovnakej sily. Ak je potrebné užiť druhú dávku, nemá sa tak stať do 2 hodín od začiatkovej dávky.

*Ak sa nedostaví odpoveď:* ak po užití prvej dávky RELPAXU bolesť hlavy u pacienta neustúpi do 2 hodín, tak pri tom istom záchvate sa nemá podať druhá dávka, lebo klinické štúdie nepotvrdili účinnosť druhej dávky. Klinické štúdie ukázali, že väčšina pacientov, u ktorých sa nedostavila odpoveď na liečbu záchvatu, bude pravdepodobne reagovať na liečbu pri nasledujúcom záchvate.

Pacienti, u ktorých nebola zaznamenaná dostatočná účinnosť po primeranej liečbe 40 mg (napr. dobrá tolerabilita, ale neúčinnosť u dvoch z troch atakov), môžu byť pri ďalších migrenózných atakoch účinne liečení dávkou 80 mg (pozri časť 5.1). Druhá dávka 80 mg sily sa nesmie užiť v priebehu 24 hodín.

Maximálna denná dávka nesmie prekročiť 80 mg (pozri časť 4.8).

### Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť eletriptánu nebola u pacientov vo veku nad 65 rokov systematicky preskúmaná kvôli malému počtu pacientov zahrnutých v klinických štúdiách. Použitie RELPAXU sa preto u starších pacientov neodporúča.

### Pediatrická populácia

#### *Dospievajúci (vo veku 12 - 17 rokov)*

Účinnosť RELPAXU u dospievajúcich vo veku 12 – 17 rokov nebola stanovená. Súčasné dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, ale nie je možné prijať odporúčanie ohľadom dávkovania.

#### *Deti (vo veku 6 – 11 rokov)*

Bezpečnosť a účinnosť užívania RELPAXU u detí nebola stanovená. Súčasné dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, ale nie je možné prijať odporúčanie ohľadom dávkovania.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky. Keďže sa užívanie RELPAXU u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neštudovalo, je u týchto pacientov kontraindikovaný.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Nakoľko sa účinky RELPAXU na tlak krvi pri poruche funkcie obličiek zosilňujú (pozri časť 4.4), odporúča sa u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek začiatočná dávka 20 mg. Maximálna denná dávka nemá prekročiť 40 mg. RELPAX je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

### Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

## **4.3 Kontraindikácie**

RELPAK je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na eletriptán alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek.
- so stredne závažnou alebo závažnou hypertenziou alebo neliečenou miernou hypertenziou.
- s potvrdeným ochorením koronárnych ciev srdca vrátane ischemickej choroby srdca (angína pectoris, predchádzajúci infarkt myokardu alebo potvrdená tichá ischemia srdca), so spazmom koronárnych artérií, s objektívnymi alebo subjektívnymi príznakmi ischemickej choroby srdca alebo Prinzmetalovou angínou.
- s významnými arytmiami alebo srdcovým zlyhávaním.
- s ochorením periférnych ciev.
- s anamnézou náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) alebo tranzitórneho ischemického ataku (TIA).
- ktorým sa podal ergotamín alebo deriváty ergotamínu (vrátane metysergidu) do 24 hodín pred alebo po liečbe s eletriptánom (pozri časť 4.5).
- ktorým sa súbežne podávajú iní agonisti 5-HT<sub>1</sub> receptorov s eletriptánom.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

RELPAK sa nesmie užívať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom, itraconazolom, erytromycínom, klaritromycínom, josamycínom a inhibítormi proteáz (ritonavírom, indinavírom a nelfinavírom).

RELPAK sa má používať iba v prípade jednoznačne diagnostikovanej migrény. RELPAK nie je indikovaný na liečbu hemiplegickej, oftalmoplegickej alebo bazilárnej migrény.

RELPAK sa nemá podávať na liečbu „atypických“ bolestí hlavy, t.z. bolestí hlavy, ktoré môžu súvisieť s možným závažným ochorením (cievna mozgová príhoda, ruptúra aneuryzmy), kde cerebrálna vazokonstrikcia môže byť škodlivá.

Eletriptán môže viesť k prechodným príznakom zahrňujúcim bolesť na hrudi a zvracanie, ktoré môžu byť intenzívne a môžu ovplyvniť aj hrdlo (pozri časť 4.8). Pokiaľ existuje domnienka, že tieto príznaky indikujú ischemickú chorobu srdca, ďalšia dávka sa nemá užiť a má sa vykonať primerané vyšetrenie.

### Pacienti so zlyhávaním srdca

RELPAK sa nemá podávať bez predchádzajúceho vyšetrenia pacientom, u ktorých je pravdepodobnosť prítomnosti nediagnostikovaného kardiologického ochorenia, alebo pacientom s rizikom ochorenia koronárnych artérií (CAD) [napr. pacientom s hypertenziou, diabetom, fajčiarom alebo pacientom užívajúcim nikotínovú substituálnu terapiu, mužom nad 40 rokov, ženám po menopauze a pacientom s významnou rodinnou anamnézou CAD]. Kardiologické

vyšetrenie nemusí nutne identifikovať každého pacienta s ochorením srdca a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po podaní agonistov 5-HT<sub>1</sub> objavili závažné srdcové príhody u pacientov bez základného kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti, u ktorých bolo diagnostikované ochorenie koronárnych artérií, nesmú užívať RELPAX (pozri časť 4.3). Agonisti 5-HT<sub>1</sub> receptorov sa dávajú do súvislosti s koronárnym vazospazmom. V zriedkavých prípadoch boli v súvislosti s agonistami 5-HT<sub>1</sub> receptorov hlásené prípady ischemie myokardu alebo infarktu myokardu.

Nežiaduce účinky sa môžu vyskytovať častejšie počas súbežného použitia triptánov s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Pri podávaní eletriptánu v rozpätí terapeutických dávok sa pri dávke 60 mg a viac, pozorovalo mierne a prechodné zvýšenie tlaku krvi. V klinických štúdiách sa však toto zvýšenie nespájalo s klinickými dôsledkami. Tento účinok bol výraznejší u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších ľudí. V klinickej farmakologickej štúdií sa podávala jednorazová dávka 80 mg zdravým subjektom (n = 6) a subjektom so závažnou (n = 5), strednou (n = 5) a miernou (n = 6) poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bol priemerný maximálny vzostup systolického tlaku krvi o 14 – 17 mmHg (obvykle 3 mmHg) a diastolického tlaku krvi o 14 – 21 mmHg (obvykle 4 mmHg). U starších ľudí bol priemerný maximálny vzostup systolického tlaku krvi o 23 mmHg v porovnaní so vzostupom 13 mmHg u mladých dospelých pacientov (placebo 8 mmHg). Hlásenia po uvedení lieku na trh uvádzajú, že zvýšenie tlaku krvi sa vyskytlo aj u pacientov, ktorí užívali 20 mg a 40 mg eletriptánu a u pacientov bez poškodenia funkcie obličiek a u pacientov, ktorí neboli vyššieho veku.

#### Bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov - lieková bolesť hlavy (LBH)

Bolesť hlavy sa pri dlhodobom užívaní akýchkoľvek liekov na tíšenie bolesti hlavy môže zhoršiť. Ak už existuje skúsenosť s touto situáciou alebo existuje na ňu podozrenie, má sa vykonať odborné lekárske vyšetrenie a liečba sa má prerušiť. Podozrenie na diagnózu LBH existuje u pacientov, ktorí majú často alebo denne bolesti hlavy napriek (alebo z dôvodu) pravidelného užívania liekov na tíšenie bolesti hlavy.

#### Serotonínový syndróm

Serotonínový syndróm (vrátane zmeneného mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) bol hlásený po súbežnej liečbe s triptánmi a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania noradrenalínu (SNRI). Tieto reakcie môžu byť závažné. Ak je súbežné podávanie s triptánom a SSRI alebo SNRI klinicky nevyhnutné, odporúča sa, aby bol pacient primerane pozorovaný, najmä na začiatku liečby, pri zvýšení dávky lieku alebo pridaní ďalšieho lieku so serotonergným účinkom (pozri časť 4.5).

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek tiež obsahuje žlt' oranžovú, ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Tablety RELPAX 20 mg, 40 mg a 80 mg obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vplyv iných liekov na eletriptán

V pivotných klinických štúdiách nebol hlásený žiadny dôkaz interakcie eletriptánu s betablokátormi, tricyklickými antidepresívami, selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a flunarizínom, ale údaje z formálnych klinických štúdií, sledujúce liekové interakcie s týmito liekmi, nie sú dostupné (okrem propranololu, pozri nižšie).

Na základe poznatkov z populačnej farmakokinetickej analýzy klinických štúdií sa dá usudzovať, že je nepravdepodobné, aby ďalej vymenované lieky (betablokátory, tricyklické antidepresíva, selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu, substitučná hormonálna liečba estrogénmi, perorálne kontraceptíva obsahujúce estrogén a blokátory kalciových kanálov) mali vplyv na farmakokinetické vlastnosti eletriptánu.

Eletriptán nie je substrátom pre MAO. Preto sa neočakáva žiadna interakcia medzi eletriptánom a inhibítormi MAO. Z tohto dôvodu sa neuskutočnila žiadna formálna interakčná štúdia.

V klinických štúdiách s propranololom (160 mg), verapamilom (480 mg) a flukonazolom (100 mg) bola hodnota  $C_{max}$  eletriptánu zvýšená 1,1-násobne, 2,2-násobne a 1,4-násobne pre jednotlivé uvedené lieky. Uvedené lieky zvýšili AUC eletriptánu 1,3-násobne, 2,7-násobne a 2,0-násobne. Tieto účinky sa nepovažujú za klinicky významné, keďže v porovnaní s podávaním samotného eletriptánu nedošlo k zodpovedajúcim zvýšeniam tlaku krvi a výskytu nežiaducich účinkov.

V klinických štúdiách s erytromycínom (1 000 mg) a ketonazolom (400 mg), čo sú špecifické a silné inhibitory CYP3A4, sa pozoroval signifikantný vzostup  $C_{max}$  (2 resp. 2,7-násobný) a AUC (3,6 resp. 5,9-násobný) eletriptánu. Táto zvýšená expozícia bola spojená so zvýšením  $t_{1/2}$  eletriptánu zo 4,6 h na 7,1 h pri podávaní erytromycínu a zo 4,8 h na 8,3 h pri podávaní ketokonazolu (pozri časť 5.2). Preto sa RELPAX nesmie užívať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom, itraconazolom, erytromycínom, klaritromycínom, jozamycínom a inhibítormi proteáz (ritonavírom, indinavírom a nelfinavírom).

V klinických štúdiách s perorálnym kofeínom/ergotamínom podávaným 1 a 2 hodiny po eletriptáne sa pozorovali malé, aj keď aditívne zvýšenia tlaku krvi, ktoré sú predvídateľné na základe farmakologických vlastností oboch liekov. Preto sa odporúča, aby sa lieky obsahujúce ergotamín alebo lieky odvodené od ergotamínu (napríklad dihydroergotamín) neužívali 24 hodín po podaní eletriptánu. Rovnako tak má uplynúť aspoň 24 hodín po podaní lieku obsahujúceho ergotamín, než bude užitý eletriptán.

#### Vplyv eletriptánu na iné lieky

K dispozícii nie sú žiadne *in vitro* a *in vivo* dôkazy o tom, že klinické dávky (a s tým súvisiace koncentrácie) eletriptánu inhibujú alebo indukujú enzýmy cytochrómu P450 vrátane CYP3A4 zapojené do metabolizácie iných liekov; a preto sa nepovažuje za pravdepodobné, že by spôsoboval klinicky významné liekové interakcie sprostredkované týmito enzýmami.

*Selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)/selektívne inhibitory spätného vychytávania noradrenalínu (SNRI) a serotonínový syndróm:*

Existujú hlásenia o pacientoch s príznakmi kompatibilnými so serotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného mentálneho stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) po užití selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo selektívnych inhibítorov spätného vychytávania noradrenalínu (SNRI) a triptánov (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku eletriptánu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. RELPAX sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Eletriptán sa vylučuje do materského mlieka. V jednej štúdiu u 8 žien, ktorým sa podala jednorazová dávka 80 mg eletriptánu, tvorilo priemerné celkové množstvo eletriptánu v materskom mlieku v tejto skupine v priebehu 24 hodín 0,02 % dávky. Napriek tomu je potrebná opatrnosť, keď sa zvažuje možnosť podávania RELPAXU ženám, ktoré dojčia. Expozíciu dojčiat je možné minimalizovať tak, že matky 24 hodín po užití lieku nebudú dojčiť.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

RELPAK má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhu strojov. Migréna alebo liečba RELPAXOM môže u niektorých pacientov spôsobiť ospalosť alebo zmätenosť. Pacientov treba upozorniť, že majú zhodnotiť svoje schopnosti vykonávať komplexné činnosti, ako je vedenie vozidla, počas migrenózneho ataku a po následnom užití RELPAXU.

**4.8 Nežiaduce účinky**Súhrn profilu bezpečnosti

RELPAK sa v klinických štúdiách podával viac ako 5 000 jedincom, ktorí užívali jednu alebo dve dávky RELPAXU v dávke 20 mg, 40 mg alebo 80 mg. Najčastejšími zaznamenanými nežiaducimi reakciami boli únava, somnolencia, nauzea a závrat. V randomizovaných klinických štúdiách sa pri užití dávok 20 mg, 40 mg a 80 mg pozoroval trend závislosti výskytu nežiaducich účinkov na dávke.

Zoznam nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie (s incidenciou  $\geq 1\%$  a vyššou ako u placebo) boli hlásené u pacientov liečených terapeutickými dávkami v klinických skúšaníach. Udalosti sú zatriedené podľa frekvencie ako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ) alebo zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
Infekcie a nákazy	faryngitída a rinitída		infekcia respiračného traktu
Poruchy krvi a lymfatického systému			lymfadenopatia
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia	
Psychické poruchy		abnormálne uvažovanie, agitácia, zmätenosť, depersonalizácia, eufória, depresia a insomnie	emocionálna labilita
Poruchy nervového systému	somnolencia, bolesť hlavy, závrat, trpnutie alebo nezvyčajné vnemy hypertonie, hypostézia a myasténia	tremor, hyperstézia, ataxia, hypokinézia, poruchy reči, stupor a zmeny vnímania chuti	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
Poruchy oka		abnormálne videnie, bolesť oka, fotofóbia a porucha slzenia	konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	bolesť ucha, tinitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácia a tachykardia		bradykardia
Poruchy ciev	začervenanie tváre	poruchy periférnej cirkulácie	šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pocit zovretia hrdla	dyspnoe, porucha dýchania a zívanie	astma a zmena hlasu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, nauzea, suchosť úst a dyspepsia	hnačka a glositída	zápcha, ezofaryngitída, opuch jazyka a eruktácia
Poruchy pečene a žlčových ciest			bilirubinémia a zvýšené AST
Poruchy kože a podkožného tkaniva	potenie	vyrážka a svrbenie	kožné poruchy a urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta, myalgia	artralgia, artróza a bolesť kostí	artritída, myopatia a šklbanie
Poruchy obličiek a močových ciest		časté močenie, poruchy funkcie močových ciest a polyúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			bolesť prsníka a menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	návaly tepla, asténia, symptómy na hrudníku (bolesť, zvieranie, tlak), zimomriavky a bolesť	malátnosť, opuch tváre, smäd, opuch a periférny opuch	

Bežné nežiaduce účinky pozorované pri podávaní RELPAXU sú typické pre nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s agonistami 5-HT<sub>1</sub> ako skupiny.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému: alergické reakcie, z ktorých niektoré môžu byť závažné, vrátane angioedému

Poruchy nervového systému: serotonínový syndróm, zriedkavý výskyt synkôp, cerebrovaskulárnej príhody

Poruchy ciev: hypertenzia

Poruchy srdca: ischémia myokardu alebo infarkt, spazmus koronárnych artérií

Poruchy gastrointestinálneho traktu: ako v prípade iných agonistov 5-HT<sub>1B/1D</sub> boli hlásené zriedkavé prípady ischemickej kolitídy, vracanie

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Sú známe prípady, keď pacienti užili 120 mg eletriptánu v jednorazovej dávke bez významných nežiaducich účinkov. Avšak na základe farmakologických vlastností tejto skupiny liekov by sa pri predávkovaní mohla vyskytnúť hypertenzia alebo iné závažné kardiovaskulárne príznaky.

V prípade predávkovania je potrebné urobiť štandardné podporné opatrenia. Polčas eliminácie eletriptánu je približne 4 hodiny, preto monitorovanie pacientov a zabezpečenie celkovej podpornej liečby pri predávkovaní eletriptánom musí pokračovať najmenej počas 20 hodín, alebo pokiaľ znaky a príznaky pretrvávajú.

Nie je známe, aký vplyv na koncentráciu eletriptánu v sére má hemodialýza alebo peritoneálna dialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, selektívne agonisty serotonínu (5-HT<sub>1</sub>), ATC kód: N02CC06

#### Mechanizmus účinku

Eletriptán je selektívny agonista vaskulárnych 5-HT<sub>1B</sub> a neuronálnych 5-HT<sub>1D</sub> receptorov. Eletriptán sa tiež vyznačuje vysokou afinitou pre 5-HT<sub>1F</sub> receptor, čo môže prispievať k jeho antimigrenóznemu mechanizmu účinku. Eletriptán má miernu afinitu k ľudským rekombinantným 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptorom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť RELPAXU v akútnej liečbe migrény bola hodnotená v desiatich placebom kontrolovaných štúdiách, do ktorých bolo zaradených približne 5 000 pacientov, ktorí dostávali RELPAX v dávkach 20 mg až 80 mg. K úľave pri bolestiach hlavy došlo už po 30 minútach po perorálnom podaní dávky. Časť pozitívnej odpovede (t.z. zníženie strednej alebo silnej bolesti hlavy na slabú alebo žiadnu bolesť) 2 hodiny po užití dávky bola 59 – 77 % pri dávke 80 mg, 54 – 65 % pri dávke 40 mg, 47 – 54 % pri dávke 20 mg a 19 – 40 % po podaní placeba. RELPAX bol účinný aj v liečbe pridružených príznakov spojených s migrénou, ako sú vracanie, nauzea, fotofóbia, fonofóbia.

Odporúčanie pre titrovanie dávky do 80 mg vyplynulo z otvorených dlhodobých štúdií a z krátkodobej dvojito zaslepenej štúdie, kde sa pozoroval iba trend smerom k štatistickej významnosti.

RELPAJ je jednoznačne účinný v liečbe migrény súvisiacej s menštruáciou. Potvrdilo sa, že ak sa RELPAJ užije vo fáze aury, nemá preventívne účinky na migrenózne bolesti hlavy, a preto sa má



RELPAK užívať len počas fázy bolesti hlavy pri migréne.

Vo farmakokinetických štúdiách nekontrolovaných placebom bolo u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, namerané väčšie zvýšenie tlaku krvi po dávke 80 mg RELPAKU (pozri časť 4.4.). Tento poznatok sa nedá vysvetliť na základe farmakokinetických zmien, takže môže byť prejavom špecifickej farmakodynamicky podmienenej odpovede na podávanie eletriptánu u pacientov s renálnym poškodením.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Eletriptán sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva z gastrointestinálneho traktu (najmenej 81 %). Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podaní lieku u mužov a žien je približne 50 %. Priemerná  $T_{max}$  sa dosahuje približne 1,5 hodiny po perorálnom podaní. V rozmedzí terapeutického dávkovania (20 až 80 mg) sa potvrdila lineárna farmakokinetika.

Po perorálnom podaní spolu s jedlom s veľkým obsahom tuku sa hodnoty AUC a  $C_{max}$  eletriptánu zvýšili približne o 20 až 30 %. Po perorálnom podaní počas záchvatu migrény sa AUC znížila približne o 30 % a  $T_{max}$  sa predĺžil na 2,8 hodín.

Po podaní opakovaných dávok (20 mg trikrát denne) počas 5 až 7 dní ostala farmakokinetika eletriptánu lineárna a akumulácia sa dala predpovedať. Pri opakovanom podávaní vyšších dávok (40 mg trikrát denne a 80 mg dvakrát denne) akumulácia eletriptánu počas 7 dní bola vyššia, ako sa predpokladalo (približne o 40 %).

### Distribúcia

Distribučný objem eletriptánu po *iv* podaní je 138 l, čo poukazuje na jeho distribúciu do tkanív. Eletriptán sa viaže len v stredne vysokej miere na proteíny (približne 85 %).

### Biotransformácia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že eletriptán je primárne metabolizovaný v pečeni cytochromálnym enzýmom P-450 CYP3A4. Tento nález sa opiera o zvýšené plazmatické koncentrácie eletriptánu po súčasnom podávaní s erytromycínom a ketokonazolom, čo sú známe selektívne a silné inhibítory CYP3A4. Štúdie *in vitro* tiež poukazujú na malý vplyv CYP2D6, hoci v klinických štúdiách neexistujú dôkazy o polymorfizme s týmto enzýmom.

Identifikovali sa dva hlavné cirkulujúce metabolity, ktoré významne prispievajú k rádioaktivite plazmy po podaní eletriptánu značkovaného  $C^{14}$ . Metabolit, ktorý vznikol N-oxidáciou, sa nevyznačoval žiadnou aktivitou u zvieracích modelov *in vitro*. Metabolit vytvorený N-demetyláciou sa vyznačuje podobnou aktivitou ako eletriptán u zvieracích modelov *in vitro*. Tretia oblasť rádioaktivity v plazme nebola formálne identifikovaná, avšak je veľmi pravdepodobné, že je zmesou hydroxylovaných metabolitov, u ktorých sa tiež pozorovalo ich vylučovanie močom a stolicou.

Plazmatické koncentrácie N-demetylovaného aktívneho metabolitu predstavujú len 10 – 20 % z množstva podaného materského lieku, a preto sa nepredpokladá, že by významným spôsobom prispievali k terapeutickému účinku eletriptánu.

## Eliminácia

Priemerná hodnota celkového plazmatického klirensu eletriptánu po *i.v.* podaní je 36 l/h s následným plazmatickým polčasom približne 4 hodiny. Priemerná hodnota renálneho klirensu po perorálnom podaní je približne 3,9 l/h. Extrarenálny klirens predstavuje približne 90 % celkového klirensu, čo poukazuje na skutočnosť, že eletriptán sa eliminuje primárne metabolizmom.

## Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

### Pohlavie

Metaanalýza klinických farmakologických štúdií a populačná farmakokinetická analýza klinických štúdií ukázali, že pohlavie nemá žiadny klinicky významný vplyv na plazmatickú koncentráciu eletriptánu.

### Staršie osoby (vo veku nad 65 rokov)

Pri porovnaní starších (65 – 93 rokov) a mladších dospelých pacientov sa zistilo štatisticky nesignifikantné malé zníženie (16 %) klirensu spojené so štatisticky signifikantným zvýšením polčasu (z približne 4,4 h na 5,7 h).

### Dospievajúci (vo veku 12 – 17 rokov)

Farmakokinetické charakteristiky eletriptánu (40 mg a 80 mg) u dospievajúcich pacientov s migrénou pri podaní dávky medzi záchvatmi boli podobné ako u zdravých dospelých osôb.

### Deti (vo veku 6 – 11 rokov)

V porovnaní s dospievajúcimi je klirens eletriptánu u detí nezmenený. Distribučný objem je však u detí menší, čo vedie k vyšším plazmatickým hladinám, než by sa dali očakávať po podaní tej istej dávky dospelým pacientom.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poškodenou funkciou pečene (Child-Pugh A a B) sa zaznamenal štatisticky signifikantný vzostup AUC (34 %) a polčasu. Malý vzostup sa zaznamenal i v hodnote  $C_{max}$  (18 %). Táto malá zmena v expozícii nie je považovaná za klinicky relevantnú.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s miernym (klirens kreatinínu 61 – 89 ml/min), stredným (klirens kreatinínu 31 – 60 ml/min) a ťažkým (klirens kreatinínu < 30 ml/min) stupňom poškodenia funkcie obličiek nezaznamenali štatisticky významnú zmenu týkajúcu sa farmakokinetiky eletriptánu alebo väzby na plazmatické proteíny. V tejto skupine pacientov sa zistilo zvýšenie tlaku krvi.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

Obal tablety:  
oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza  
monohydrát laktózy  
triacetín  
oranžová žlt' (E110)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (biely nepriehľadný PVC – Aclar / Al fólia (PVC lak))

Veľkosť balenia:

RELPAX 20 mg	2 alebo 5 filmom obalených tabliet
RELPAX 40 mg	2, 4 alebo 5 filmom obalených tabliet
RELPAX 80 mg	2 alebo 5 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holandsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

RELPAX 20 mg:	33/0177/01–S
RELPAX 40 mg:	33/0178/01–S
RELPAX 80 mg:	33/0179/01–S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 09. mája 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. januára 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023