

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relpax, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 40 mg eletryptanu (*Eletriptanum*), w postaci bromowodorku eletryptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 46 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, wypukłe, pomarańczowe tabletki z wytłoczeniem „REP 40” na jednej stronie oraz „Pfizer” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrego napadu migrenowego bólu głowy z aurą lub bez aury.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki Relpax należy przyjąć jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny, choć skutecznie działają także po przyjęciu później.

Produkt Relpax, przyjęty w czasie aury migrenowej nie zapobiega wystąpieniu migrenowego bólu głowy, dlatego produkt Relpax należy przyjmować tylko podczas migrenowego bólu głowy.

Produktu Relpax nie należy przyjmować zapobiegawczo.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Dawkowanie

Dorośli (18 – 65 lat)

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg.

Jeżeli ból głowy powróci w ciągu 24 godzin: Jeśli migrenowy ból głowy powróci w ciągu 24 godzin mimo początkowo skutecznego działania leku, wykazano, że dodatkowa dawka produktu Relpax (taka sama jak pierwsza) może być skuteczna w leczeniu tego nawrotu. Jeżeli wskazane jest przyjęcie drugiej dawki, to nie należy jej przyjmować przed upływem 2 godzin od przyjęcia pierwszej dawki.

Jeżeli ból głowy nie ustępuje: Jeżeli pacjent nie odczuwa poprawy w ciągu 2 godzin po przyjęciu pierwszej dawki produktu Relpax, to nie powinien przyjmować drugiej dawki do leczenia tego samego napadu, gdyż w badaniach klinicznych nie potwierdzono skutecznego działania drugiej dawki. Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów, u których leczenie jednego napadu migreny było nieskuteczne, może okazać się skuteczne w następnym napadzie migreny.

U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej skuteczności po podaniu leku w dawce wynoszącej 40 mg (w przypadku dobrej tolerancji i braku odpowiedzi na leczenie w 2 z 3 napadów), dawka 80 mg (2 x 40 mg) może być skuteczna podczas kolejnych napadów migreny (patrz „Dalsze informacje o badaniach klinicznych” w punkcie 5.1). Kolejnej dawki 80 mg nie należy przyjmować w ciągu 24 godzin od momentu przyjęcia pierwszej dawki.

Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie oceniono dokładnie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Relpax u pacjentów powyżej 65 lat, ze względu na niewielką liczbę pacjentów z tej grupy wiekowej w badaniach klinicznych. Z tego względu produkt Relpax nie jest zalecany do leczenia osób w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów można zaobserwować wyraźniejszy wpływ na ciśnienie tętnicze niż w grupie młodszych dorosłych (patrz punkt 4.4).

Młodzież (12-17 lat)

W badaniu klinicznym z udziałem młodzieży stwierdzono duży odsetek odpowiedzi w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Nie ustalono skuteczności produktu Relpax w tej grupie pacjentów i dlatego produkt ten nie jest zalecany do stosowania u młodzieży.

Dzieci (6-11 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Relpax u dzieci. Dlatego nie zaleca się podawania produktu Relpax w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadkach łagodnej lub umiarkowanej niewydolności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Nie oceniano działania produktu Relpax u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego też produkt Relpax jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Działanie produktu Relpax, polegające na zwiększeniu ciśnienia tętniczego, nasila się w przypadku niewydolności nerek (patrz punkt 4.4), dlatego też w przypadku łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek zaleca się stosowanie początkowej dawki 20 mg. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg. Produkt Relpax jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bromowodorek eletryptanu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.

Tak, jak w przypadku innych agonistów receptora 5-HT₁, następujące przeciwwskazania zostały oparte na właściwościach farmakodynamicznych eletryptanu:

- Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane łagodne nadciśnienie tętnicze.
- Rozpoznana choroba wieńcowa, w tym choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego czy potwierdzone bezobjawowe niedokrwienie).

- Skurcz naczyń tętnicy wieńcowej, obiektywne lub subiektywne objawy choroby niedokrwiennej serca lub dławica Prinzmetala.
- Istotne klinicznie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca.
- Choroba naczyń obwodowych.
- Przebyty udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu w wywiadzie.
- Przyjmowanie ergotaminy, pochodnych ergotaminy (łącznie z metyzergidem) na 24 godziny przed lub 24 godziny po przyjęciu eletryptanu (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne przyjmowanie innych agonistów receptora 5-HT₁ z eletryptanem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, np. z galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Relpax.

Produktu Relpax nie należy przyjmować razem z lekami silnie hamującymi CYP3A4, np. ketokonazolem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, jozamycyną i inhibitorami proteazy (rytonawir, indynawir, nelfinawir) (patrz punkt 4.5).

Tak, jak w przypadku innych agonistów receptora 5-HT₁ produkt Relpax należy przyjmować tylko w niebudzącym wątpliwości rozpoznaniu migreny. Relpax nie jest wskazany w leczeniu migreny z porażeniem połowicznym, migreny okoporażnej i migreny podstawnej.

Tak jak w przypadku innych agonistów receptora 5-HT₁ nie należy leczyć „atypowych” bólów głowy produktem Relpax, ponieważ mogą to być bóle głowy spowodowane poważnymi chorobami (udar, pęknięcie tętniaka), w których skurcz naczyń mózgowych może być szkodliwy.

Eletryptan może być przyczyną przemijających objawów obejmujących ucisk i ból w klatce piersiowej, niekiedy silny i promieniujący do gardła (patrz punkt 4.8). Ze względu na występowanie podobnych objawów w chorobie niedokrwiennej serca, w takim przypadku nie należy podawać eletryptanu aż do wyjaśnienia przyczyny tych bólów.

U pacjentów z prawdopodobną, nierozpoznaną chorobą serca nie należy stosować produktu Relpax bez wcześniejszego badania diagnostycznego. Wykonanie tego badania przed rozpoczęciem leczenia eletryptanem zaleca się także pacjentom z prawdopodobną chorobą sercowo-naczyniową lub pacjentom z grupy ryzyka (patrz punkt 4.3). Produktu Relpax nie należy również stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów lub nikotynowa terapia zastępcza, płeć męska, wiek powyżej 40 lat, u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz pacjentów z rodzinnym występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Diagnostyka serca nie zawsze umożliwia rozpoznanie choroby serca u wszystkich pacjentów. Opisano bardzo rzadkie przypadki ostrego niedokrwienia serca po podaniu agonistów 5-HT₁ u osób, u których nie stwierdzono choroby układu sercowo-naczyniowego. Nie należy podawać produktu Relpax pacjentom z rozpoznaną chorobą wieńcową (patrz punkt 4.3). Eletryptan nie był regularnie oceniany pod względem stosowania u pacjentów z niewydolnością serca. Tak, jak w przypadku innych agonistów receptora 5-HT₁, stosowanie w tej grupie nie jest zalecane.

Po zastosowaniu agonistów receptora 5-HT₁ występował skurcz naczyń wieńcowych. W rzadkich przypadkach po przyjęciu agonistów receptora 5-HT₁ opisywano niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego.

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego przyjmowania tryptanów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Po zastosowaniu dawek terapeutycznych eletryptanu (60 mg lub powyżej) obserwowano przemijający niewielki wzrost ciśnienia tętniczego. Działanie to było bardziej widoczne u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku. W badaniu w zakresie farmakologii

klinicznej pojedynczą doustną dawkę wynoszącą 80 mg podawano zdrowym uczestnikom (n=6) oraz uczestnikom z niewydolnością nerek o stopniu ciężkim (n=5), umiarkowanym (n=5) oraz łagodnym (n=6). U uczestników z niewydolnością nerek maksymalne zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowej zawierało się w zakresie od 14 do 17 mmHg, natomiast rozkurczowego ciśnienia tętniczego — w zakresie od 14 do 21 mmHg i było wyższe niż zaobserwowane u zdrowych uczestników (odpowiednio 3 mmHg dla ciśnienia skurczowego i 4 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego).

U pacjentów w podeszłym wieku ciśnienie skurczowe zwiększało się średnio o 23 mmHg w porównaniu do 13 mmHg u młodych dorosłych (placebo 8 mmHg). W danych porejestacyjnych donoszono o wzroście ciśnienia tętniczego u pacjentów przyjmujących eletryptan w dawkach 20 mg i 40 mg, a także u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek i pacjentów niebędących w podeszłym wieku.

Nadużywanie jakichkolwiek leków przeciwmigrenowych może prowadzić do występowania przewlekłych codziennych bólów głowy wymagających czasowego przerwania terapii. Pacjenci z długotrwałymi, codziennymi bólami głowy stanowili główną grupę, w której zgłaszano nadużywanie przyjmowania tryptanów. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy.

U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków przeciwbólowych. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, należy odstawić lek.

Zespół serotoninowy

Stosowanie agonistów receptora 5-HT₁, w tym eletryptanu równocześnie z lekami o działaniu serotoninergicznym, takich jak np. selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI), może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (w tym zmianę stanu psychicznego, labilność układu autonomicznego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe). Tego typu reakcje mogą mieć ciężką postać. Jeżeli stosowanie eletryptanu jednocześnie z SSRI lub SNRI jest uzasadnione ze względów klinicznych, zaleca się odpowiednią obserwację stanu pacjenta, zwłaszcza w momencie rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub dodania innego leku serotoninergicznego (patrz „Interakcje z lekami serotoninergicznymi” w punkcie 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na eletryptan

W znaczących badaniach klinicznych nie wykazano interakcji eletryptanu z beta-adrenolitykami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwyty serotonininy czy flunaryzyną, jednakże nie ma danych z badań nad bezpośrednimi oddziaływaniami z tymi lekami (z wyjątkiem propranololu, patrz poniżej - Interakcje z lekami serotoninergicznymi).

Analiza farmakokinetyki w populacji prowadzona podczas badań klinicznych, wykazała małe prawdopodobieństwo wpływu leków beta-adrenolitycznych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, selektywnych inhibitorów wychwyty serotonininy, estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej, doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny oraz leków blokujących kanał wapniowy na właściwości farmakokinetyczne eletryptanu (patrz: Interakcje z lekami serotoninergicznymi).

Eletryptan nie jest substratem dla oksydazy monoaminowej (MAO), dlatego nie należy się spodziewać interakcji pomiędzy eletryptanem a inhibitorami MAO. Z tego względu nie badano interakcji tych leków.

W badaniach klinicznych, w czasie których stosowano propranolol (160 mg), werapamil (480 mg) i flukonazol (100 mg) stężenie maksymalne we krwi (C_{max}) eletryptanu uległo zwiększeniu odpowiednio: 1,1; 2,2 i 1,4 razy. Pole pod krzywą (AUC) dla eletryptanu zwiększyło się odpowiednio 1,3; 2,7 i 2,0 razy. Działanie to nie było istotne klinicznie i nie zwiększało ciśnienia tętniczego lub częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią eletryptanem.

W badaniach klinicznych z erytromycyną (1000 mg) i ketokonazolem (400 mg), które są swoistymi, silnymi inhibitorami CYP3A4, obserwowano znaczące zwiększenie C_{max} (odpowiednio 2,0 i 2,7 razy) oraz AUC (odpowiednio 3,6 i 5,9 razy). Wiązało się również z wydłużeniem okresu półtrwania eletryptanu ($t_{1/2}$): z 4,6 do 7,1 godziny po zastosowaniu erytromycyny i 4,8 do 8,3 godziny po zastosowaniu ketokonazolu (patrz punkt 5.2). Dlatego też nie należy podawać produktu Relpax z inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, jozamicyną i inhibitorami proteazy (rytonawirem, indynawirem, nelfinawirem).

W badaniach klinicznych z kofeiną i ergotaminą, podawanymi doustnie 1 i 2 godziny po eletryptanie, obserwowano niewielkie, addytywne zwiększenie ciśnienia tętniczego, co można było przewidzieć na podstawie farmakologii obu leków. Dlatego nie zaleca się podawania leków zawierających ergotaminę lub jej pochodne (np. dihydroergotaminę) w ciągu 24 godzin od przyjęcia eletryptanu. Podobnie należy zachować odstęp przynajmniej 24 godzin pomiędzy ostatnią dawką wyżej wymienionych leków i dawką eletryptanu.

Wpływ na inne leki

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo*, nie wykazano, aby eletryptan w dawkach leczniczych indukował lub hamował aktywność cytochromu P450, włączając izoenzym CYP3A4, który odpowiedzialny jest za metabolizm wielu leków. Dlatego też mało prawdopodobne jest, aby eletryptan mógł powodować istotne klinicznie interakcje farmakologiczne z lekami metabolizowanymi przez te enzymy.

Interakcje z lekami serotonergicznymi

Odnotowano przypadki występowania objawów zespołu serotoninowego (zmiana stanu psychicznego, labilność układu autonomicznego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po podaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs) oraz tryptanów. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tryptanów i leków serotonergicznych (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych klinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Relpax u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ eletryptanu na rozwój embrionalny i płodowy, przebieg ciąży i jej rozwiązanie oraz dalszy rozwój noworodków. Produkt Relpax może być stosowany przez kobiety w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności (gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Eletryptan przenika do mleka matki. W jednym badaniu po podaniu pojedynczej dawki 80 mg eletryptanu 8 kobietom, maksymalna ilość eletryptanu w mleku matki po 24 godzinach wynosiła mniej niż 0,02% przyjętej dawki. Pomimo to, produkt Relpax należy stosować ostrożnie u kobiet karmiących piersią. Wpływ leku na niemowlę można ograniczyć poprzez przerwanie karmienia piersią przez 24 godziny po przyjęciu leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Migrena lub stosowanie niektórych agonistów receptora 5-HT₁, w tym produktu Relpax mogą powodować u niektórych pacjentów senność lub zawroty głowy. Pacjenci powinni zachować ostrożność i indywidualnie ocenić zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie migreny oraz w czasie stosowania produktu Relpax.

4.8 Działania niepożądane

Produkt Relpax stosowano w trakcie badań klinicznych u ponad 5000 pacjentów, przyjmujących jedną lub dwie dawki po 20 mg, 40 mg lub 80 mg. Najczęstsze działania niepożądane to astenia, senność, nudności i zawroty głowy. W badaniach randomizowanych z użyciem dawek 20 mg, 40 mg i 80 mg wykazano, że nasilenie objawów niepożądanych było przeważnie zależne od dawki.

U pacjentów otrzymujących w badaniach klinicznych dawki lecznicze stwierdzano następujące działania niepożądane (działania niepożądane występujące $\geq 1\%$ częściej niż w grupie placebo). Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z terminologią MedDRA: często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: zapalenie gardła i nieżyt nosa

Rzadko: zakażenie dróg oddechowych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia myślenia, pobudzenie, splątanie, depersonalizacja, euforia, depresja i bezsensowność

Rzadko: labilność emocjonalna

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: senność, ból głowy, zawroty głowy, mrowienie lub zaburzenia czucia, wzmożone napięcie mięśniowe, niedoczulica, nużliwość mięśni

Niezbyt często: drżenie, przeczulica, ataksja, hipokinezy, zaburzenia mowy, stupor, zaburzenia smaku

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, ból w gałce ocznej, światłowstręt, zaburzenia wydzielania łez

Rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Niezbyt często: ból ucha, szum uszny

Zaburzenia serca:

Często: kołatanie serca, częstoskurcz

Rzadko: rzadkoskurcz

Zaburzenia naczyniowe:

Często: nagłe zaczerwienienie twarzy

Niezbyt często: choroba naczyń obwodowych

Rzadko: wstrząs

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: zapalenie gardła, ucisk w gardle

Niezbyt często: duszność, zaburzenia oddychania, ziewanie

Rzadko: astma, zmiany brzmienia głosu

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, niestrawność

Niezbyt często: biegunka, zapalenie języka

Rzadko: zaparcia, zapalenie przełyku, obrzęk języka i odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność AspAT

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: nadmierne pocenie się

Niezbyt często: wysypka, świąd

Rzadko: choroba skóry, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból pleców, bóle mięśni

Niezbyt często: bóle stawów, zmiany zwyrodnieniowe stawów i bóle kostne

Rzadko: zapalenie stawów, miopatia i fasykulacje

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: częstomocz, zaburzenia dróg moczowych i wielomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko: bolesność piersi, obfite miesiączkowanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: uczucie ciepła, osłabienie, objawy ze strony klatki piersiowej (ból, uczucie ściskania, uczucie ucisku), dreszcze oraz ból

Niezbyt często: złe samopoczucie, obrzęk twarzy, wzmożone pragnienie, obrzęk i obrzęki obwodowe

Częste działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania eletryptanu są typowe dla wszystkich leków należących do grupy agonistów receptora 5-HT₁.

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne, niektóre z nich mogą być ciężkie, w tym obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego: zespół serotoninowy, rzadkie przypadki omdlenia, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia serca: niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnicy wieńcowej

Zaburzenia żołądka i jelit: podobne do zaburzeń wywoływanych przez niektórych innych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} – rzadkie doniesienia o niedokrwinnym zapaleniu okrężnicy, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pokrzywka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów stosowano pojedyncze dawki 120 mg i nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych.

Jednakże, podobnie jak w czasie stosowania innych produktów z tej grupy, w czasie przedawkowania mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze oraz ciężkie zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe. Okres półtrwania eletryptanu wynosi około 4 godzin i dlatego obserwację pacjentów i leczenie podtrzymujące po przedawkowaniu eletryptanu należy kontynuować, przez co najmniej 20 godzin lub do ustąpienia objawów.

Wpływ hemodializy i dializy otrzewnowej na stężenie eletryptanu w surowicy krwi nie jest znany.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywny agonista receptora 5-HT₁, kod ATC: NO2C C 06

Mechanizm działania

Eletryptan jest selektywnym agonistą naczyniowego receptora 5-HT_{1B} i neuronalnego receptora 5-HT_{1D}. Wykazuje także duże powinowactwo do receptora 5-HT_{1F}, co może mieć istotne znaczenie dla mechanizmu działania leku – zmniejszania nasilenia bólu migrenowego. Eletryptan wykazuje umiarkowane powinowactwo do ludzkich rekombinowanych receptorów: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} oraz 5-HT₇.

W badaniach na zwierzętach wykazano większą selektywność eletryptanu wobec łożyska naczyniowego tętnic szyjnych niż naczyń wieńcowych czy udowych w porównaniu z sumatryptanem. Ponadto wykazano, że eletryptan hamuje zapalenie neurogenne opony twardej u zwierząt. Zarówno działanie eletryptanu polegające na obkurczaniu wewnątrzczaszkowych naczyń krwionośnych, jak i na hamowaniu neurogennego stanu zapalnego mogą przyczyniać się do skuteczności przeciwmigrenowej tego leku u człowieka.

Dalsze informacje o badaniach klinicznych

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Relpax w leczeniu napadu bólu migrenowego oceniono u ponad 5000 pacjentów otrzymujących produkt Relpax w dawkach od 20 do 80 mg. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną wśród pacjentów leczonych eletryptanem występował znacznie większy odsetek odpowiedzi nawet już po 30 minutach po podaniu doustnym w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Po godzinie i po 2 godzinach obserwowano zwiększenie skuteczności leku.

Po 2 godzinach po podaniu produktu w dowolnej dawce obserwowano większy odsetek odpowiedzi przeciw bólowi głowy (odsetek pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na lek tzn. nastąpiło zmniejszenie umiarkowanie ciężkiego lub ciężkiego bólu do bólu niewielkiego stopnia lub ból ustąpił) niż w grupie kontrolnej; wyniki w poszczególnych badaniach mieściły się w zakresie 59% – 77% dla dawki 80 mg, 54% – 65% dla dawki 40 mg, 47% – 54% dla dawki 20 mg i 19% – 40% dla placebo. Produkt Relpax był także skuteczny w leczeniu objawów związanych z migreną, takich jak: wymioty, nudności, światłowstręt oraz nadwrażliwość na dźwięki.

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na eletryptan stwierdzono niewielki odsetek nawrotów. Odsetek nawrotów zmniejszał się w sposób zależny od dawki. Odsetek pacjentów, u których dochodziło do nawrotów w ramach badań II/III fazy z udziałem dorosłych wynosił 35,5% w grupie kontrolnej, 28,2% w grupie otrzymującej dawkę 20 mg, 23,2% w grupie otrzymującej 40 mg i 20,6%, w grupie 80 mg.

Wykazano skuteczność eletryptanu w leczeniu nawrotowych migrenowych bólów głowy.

Wskazanie do stopniowego zwiększania dawki do 80 mg wynika z badań długoterminowych oraz z badań krótkoterminowych z podwójnie ślepą próbą, gdzie obserwowano tylko tendencję do znamienności statystycznej.

Produkt Relpax jest również skuteczny w migrenie związanej z miesiączką. Nie wykazano skuteczności produktu Relpax w trakcie aury migrenowej, dlatego Relpax należy przyjmować tylko podczas migrenowego bólu głowy.

W farmakokinetycznych badaniach z grupą kontrolną, bez stosowania placebo, przeprowadzonych wśród pacjentów z niewydolnością nerek, obserwowano większy wzrost ciśnienia tętniczego po dawce 80 mg niż w grupie zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Nie można tego tłumaczyć zmianami w farmakokinetyce leku, dlatego należy sądzić, że pacjenci ci wykazują odmienną reakcję farmakodynamiczną na eletryptan.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Eletryptan po podaniu doustnym jest dobrze i szybko wchłaniany w przewodzie pokarmowym (ponad 81%). Całkowita biodostępność u kobiet i u mężczyzn wynosi około 50%. Wartość mediany T_{max} u kobiet i mężczyzn wynosi 1,5 godziny po podaniu doustnym. W zakresie dawek 20-80 mg produkt Relpax wykazuje farmakokinetykę liniową.

Pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} eletryptanu są większe o około 20% – 30% w przypadku zastosowania po spożyciu tłustego posiłku.

Po doustnym zastosowaniu podczas napadu migrenowego obserwowano zmniejszenie AUC o około 30%, a T_{max} ulegał wydłużeniu do 2,8 godziny.

Podczas stosowania powtarzanych dawek 20 mg trzy razy na dobę przez 5 – 7 dni, farmakokinetyka eletryptanu pozostawała liniowa, a stopień akumulacji był możliwy do przewidzenia. Podczas stosowania większych dawek eletryptanu (40 mg 3 razy na dobę, 80 mg 2 razy na dobę) akumulacja eletryptanu po siedmiu dniach była większa od przewidywanej (około 40 %).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji eletryptanu wynosi 138 l, wskazując na dystrybucję do tkanek. Eletryptan umiarkowanie wiąże się z białkami (około 85%).

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że eletryptan jest głównie metabolizowany przez wątrobowy enzym CYP3A4 cytochromu P-450. Obserwację tę potwierdzono przez widoczne zwiększenie stężenia eletryptanu przy jednoczesnym podawaniu z erytromycyną i ketokonazolem, znanymi i silnymi

selektywnymi inhibitorami CYP3A4. W badaniach *in vitro* wykazano niewielkie oddziaływanie z CYP2D6, chociaż wyniki badań klinicznych nie wskazują na polimorfizm tego enzymu.

Po zastosowaniu leku znaczonego radioaktywnym ^{14}C zidentyfikowano dwa główne metabolity eletryptanu znacznie wpływające na radioaktywność osocza. Metabolit, który powstał w wyniku N-oksydacji nie wykazywał aktywności w badaniach na modelach zwierzęcych *in vitro*. Metabolit, powstały na drodze N-demetylacji, wykazywał aktywność podobną do eletryptanu w badaniach na modelach zwierzęcych *in vitro*. Trzeci obszar radioaktywności w osoczu nie został zidentyfikowany, chociaż przypuszcza się, że są to hydroksylowane metabolity, które wykrywa się w moczu i w kale.

Stężenie w osoczu aktywnego metabolitu, powstałego w procesie N-demetylacji, wynosi około 10% – 20% stężenia leku pierwotnego, dlatego też uważa się, że nie przyczynia się on znacząco do działania terapeutycznego eletryptanu.

Eliminacja

Średni klirens osoczowy eletryptanu po podaniu dożylnym wynosi 36 l/godz., a okres półtrwania około 4 godzin. Średni klirens nerkowy po podaniu doustnym wynosi 3,9 l/godz. Klirens nerkowy stanowi nie więcej niż 10%, stąd wniosek, że przeważa droga eliminacji przez metabolizm.

Farmakokinetyka w wybranych grupach pacjentów

Płeć

Metaanaliza badań w dziedzinie farmakologii klinicznej i populacyjne analizy farmakokinetyczne badań klinicznych nie wskazują, aby płeć miała istotny klinicznie wpływ na stężenie eletryptanu w osoczu.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Mimo, że nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności, to jednak widoczne jest niewielkie (16%) zmniejszenie klirensu oraz statystycznie istotne wydłużenie czasu półtrwania (z 4,4 godz. do 5,7 godz.) w grupie osób w podeszłym wieku (od 65 do 93 lat) w porównaniu do wyników uzyskanych u młodych dorosłych.

Młodzież (12-17 lat)

Farmakokinetyka eletryptanu podawanego w dawkach 40 i 80 mg pomiędzy napadami migreny była podobna do stwierdzonej u zdrowych osób dorosłych.

Dzieci (7-11 lat)

Klirens eletryptanu u dzieci jest podobny jak u młodzieży. Jednakże, ze względu na mniejszą objętość dystrybucji, należy spodziewać się większych stężeń produktu w osoczu po podaniu dawki takiej jak u dorosłych.

Niewydolność wątroby

Pacjenci z niewydolnością wątroby (nasilenie według skali Child-Pugh A lub B) wykazywali statystycznie znamienne zwiększenie AUC (34%) oraz wydłużenie okresu półtrwania. Obserwowano niewielkie zwiększenie C_{\max} (18%). Te niewielkie zmiany w farmakokinetyce nie miały znaczących klinicznych następstw.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek niewielkiego stopnia (klirens kreatyniny 61 – 89 ml/min), średniego stopnia (klirens kreatyniny 31 – 61 ml/min) i dużego stopnia (klirens kreatyniny <30 ml/min) nie wykazano znaczących statystycznie różnic pod względem farmakokinetyki i stopnia wiązania z białkami. W tej grupie pacjentów obserwowano podwyższenie ciśnienia tętniczego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

Otoczka barwna:

Opadry Orange OY-LS-23016: laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, lak żółcieni pomarańczowej (E 110)

Otoczka zewnętrzna:

Opadry Clear YS-2-19114-A: hypromeloza, triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30° C. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aclar/Al zawierające 2, 4, 5 lub 6 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 9500

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.10.2020