

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕЛПАКС 40 mg филмирани таблетки  
RELPAKX 40 mg film-coated tablets

|  |                    |
|--|--------------------|
| ПОСЪВЪЩАВАЩА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВО              |                    |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                     | 20020755           |
| Разрешение №                                   | 67002 / 21-11-2023 |
| ВО/МА/МР -                                     |                    |
| Сторбовање №                                   |                    |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg елетриптан (*eletriptan*) (като хидробромид (*hydrobromide*)).

Помощни вещества с известно действие: 46,000 mg лактоза  
0,072 mg оцветител сънсет жълто (*Sunset Yellow*)

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, изпъкнали оранжеви таблетки, маркирани с "REP 40" от едната страна и "VLE" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

РЕЛПАКС е показан за лечение на главоболието по време на мигренозен пристъп с или без аура при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Приемането на таблетките РЕЛПАКС трябва да започне колкото се може по-рано след началото на мигренозното главоболие, но те са ефективни и ако се вземат в по-късен етап по време на мигренозния пристъп.

РЕЛПАКС, приет по време на аурата на мигренозния пристъп, не води до предотвратяване на появата на мигренозното главоболие и затова РЕЛПАКС трябва да се приема само във фазата на мигренозно главоболие.

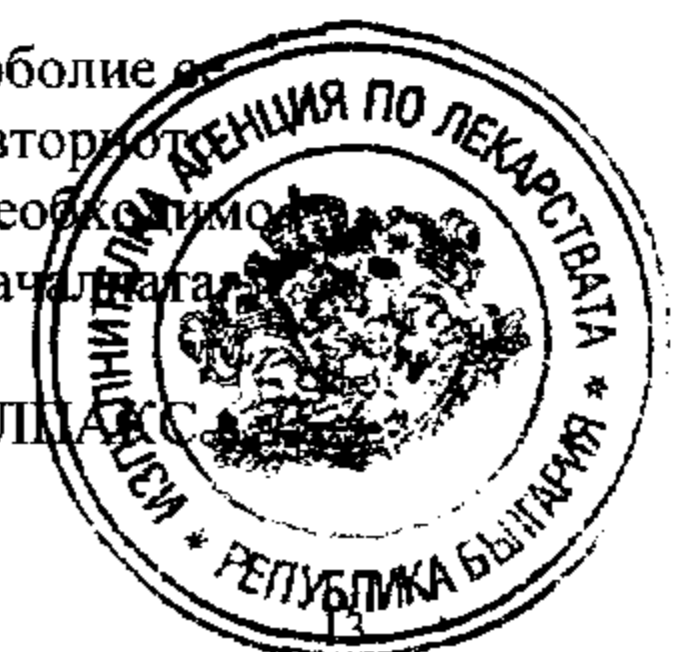
Таблетките РЕЛПАКС не трябва да се употребяват профилактично.

#### Възрастни (18-65 години):

Препоръчваната начална доза е 40 mg.

*Ако главоболието се появи отново в рамките на 24 часа:* Ако мигренозното главоболие се появи отново в рамките на 24 часа след първоначалния отговор, е доказано, че повторното даване на същата доза РЕЛПАКС е ефективно за овладяване на рецидива. Ако е необходимо приемане на повторна доза, това не трябва да става по-рано от 2 часа след първоначалната

*Ако няма ефект:* Ако главоболието на пациента не се повлияе от първата доза РЕЛПАКС



рамките на 2 часа, не се препоръчва приемането на втора доза от лекарството по време на същия пристъп, тъй като клинични проучвания не са доказали със сигурност ефекта на повторната доза. Клиничните изпитвания показват, че при пациентите, които не са се повлияли при лечението на един мигренозен пристъп, има вероятност за повлияване от лечението при следващ пристъп.

Пациенти, при които не се постига задоволителна ефикасност след правилно третиране с доза от 40 mg (напр. добра поносимост и липса на терапевтичен отговор при 2 от 3 мигренозни атаки), могат да се повлияят от доза 80 mg (2 x 40 mg) при следващите мигренозни атаки (вж. точка 5.1). Повторна доза от 80 mg не трябва да бъде приемана в рамките на 24 часа.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 80 mg (вж. точка 4.8).

#### *Пациенти в старческа възраст:*

Безопасността и ефективността на елетриптан при пациенти над 65 годишна възраст не са проучени системно поради малкия брой на този тип пациенти в клиничните проучвания. Затова приложението на РЕЛПАКС при хора в старческа възраст не се препоръчва.

#### *Педиатрична популация*

##### Юноши (12-17 години)

Ефикасността на РЕЛПАКС при юноши на възраст от 12 до 17 години не е установена. Наличните към момента данни са представени в т. 5.2, но не може да бъде направена препоръка относно дозирането.

##### Деца (6-11 години)

Безопасността и ефикасността на РЕЛПАКС при деца на възраст от 6 до 11 години не е установена. Наличните към момента данни са представени в т. 5.2, но не може да бъде направена препоръка относно дозирането.

РЕЛПАКС

#### *Пациенти с чернодробно увреждане:*

При леко или средно тежко чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Тъй като РЕЛПАКС не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, той е противопоказан при тези пациенти.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане:*

Тъй като ефектите на РЕЛПАКС върху кръвното налягане се усилват при бъбречно увреждане (вж. точка 4.4), при пациенти с леко или средно тежко бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от 20 mg. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 40 mg. РЕЛПАКС е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

### **4.3 Противопоказания**

РЕЛПАКС е противопоказан при:

- свръхчувствителност към елетриптан хидробромид или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- тежко чернодробно и тежко бъбречно увреждане.
- средно тежка или тежка хипертония или нелекувана лека хипертония.
- доказана коронарна болест, вкл. исхемична болест на сърцето (ангина пекторис, предходен миокарден инфаркт или доказана тиха (безболкова) исхемия, обективни или субективни симптоми за исхемична болест на сърцето или ангина на Prinzmetal).



- тежки аритмии или сърдечна недостатъчност.
- периферна съдова болест.
- анамнеза за мозъчно-съдов инцидент или преходно исхемично нарушение на мозъчното кръвообращение.
- едновременен прием на ерготамин или производни на ерготамин (включително метисергид), в рамките на 24 часа преди или след прием на елетриптан (вж. точка 4.5).
- едновременен прием на други 5-HT<sub>1</sub> рецепторни агонисти и елетриптан.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

РЕЛПАКС не трябва да се използва с мощни СУРЗА4 инхибитори, напр. кетоназол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, йозамицин и протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир и нелфинавир).

РЕЛПАКС трябва да се употребява само в случаите, когато е доказана диагнозата мигрена. РЕЛПАКС не е показан за лечението на хемиплегична, офталмоплегична или базиларна мигрена.

РЕЛПАКС не трябва да се прилага за лечение на “атипични” форми на главоболие, т.е. главоболие, което може да е свързано с възможни сериозни състояния (инсулт, руптура на аневризма), при които мозъчно-съдовата вазоконстрикция може да навреди.

Приложението на елетриптан в някои случаи може да бъде свързано с преходни симптоми като например гръдна болка и стягане, които може да са интензивни и да обхванат гърлото (вж. точка 4.8). В случаите, в които тези симптоми насочват към исхемична болест на сърцето, не трябва да бъде давана следваща доза и трябва да бъде проведено адекватно изследване.

##### *Пациенти със сърдечна недостатъчност*

РЕЛПАКС не би следвало да се изписва без предварителен преглед при пациенти, при които е вероятно наличието на недиагностицирано сърдечно заболяване или при пациенти с риск за исхемична болест на сърцето (ИБС) [напр. пациенти с хипертония, диабет, пушачи или такива на никотин-субституираща терапия, мъже над 40-годишна възраст, постменопаузални жени и такива с тежка наследствена обремененост за ИБС]. Кардиологичният преглед не винаги може да идентифицира всеки пациент със сърдечно-съдово заболяване и в много редки случаи при пациенти без съпътстващо сърдечно-съдово заболяване, които са приемали 5-HT<sub>1</sub> агонисти, са възниквали сериозни сърдечни събития. На пациенти с диагностицирана ИБС не трябва да се назначава РЕЛПАКС (вж. точка 4.3).

Приложението на 5-HT<sub>1</sub> агонисти е свързано с коронарен вазоспазъм. В редки случаи са съобщавани миокардна исхемия или инфаркт при приложението на 5-HT<sub>1</sub> рецепторни агонисти.

Нежеланите лекарствени реакции може да са по-чести при едновременно приложение на триптани и билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

В терапевтичния дозов интервал, при прилагане на елетриптан в дози от 60 mg или по-високи е отчетено слабо и преходно повишаване на кръвното налягане. Това повишение, обаче, не е било свързано с клинични последствия по време на програмата на клиничните проучвания. Ефектът е бил много по-силно проявен при болни с увредена бъбречна функция и пациенти в старческа възраст. При индивиди с увредена бъбречна функция систоличното кръвно налягане се е повишило средно максимално с 14 -17 mm Hg (норма 3 mm Hg), а диастоличното - с 14 -21 mm Hg (норма 4 mm Hg). При пациентите в старческа възраст систоличното налягане се е покачило средно максимално с 23 mm Hg, сравнено с 13 mm Hg при по-млади хора (плацебо 8 mm Hg). Получени са пост-маркетингови доклади за повишено кръвно налягане и при пациенти, приемащи дози 20 и 40 mg елетриптан, които не са с увредена бъбречна функция нито в старческа възраст.

##### *Прекомерно прилагане на медикаментозно лечение за главоболие*

Прекомерната употреба на който и да е обезболяващ лекарствен продукт за главоболие може да



доведе до неговото влошаване. Ако се касае или се подозира такава ситуация трябва да се потърси съвет от медицински специалист и лечението трябва да се прекрати. Прекомерна употреба на медикаментозно лечение за главоболие трябва да се подозира при пациенти с хронично всекидневно главоболие въпреки (или поради) редовния прием на лекарства за главоболие.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщава се за поява на серотонинов синдром (включително променен ментален статус, автономна нестабилност и невромускулни аномалии) след едновременно лечение с триптани и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин. Тези реакции могат да бъдат тежки. Ако едновременното лечение с елетриптан и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин е клинично оправдано, се препоръчва наблюдение на пациентите особено в началото на лечението, при повишаване на дозата или при включване на друго серотонинергично лекарство (вж. раздел 4.5).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа също жълт оцветител, който може да причини алергични реакции.

РЕЛПАКС 40 mg таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на други лекарствени продукти върху елетриптан

В пилотните клинични проучвания на елетриптан не са установени взаимодействия с бета-блокери, трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина и флунаризин, но няма данни от формални клинични проучвания за лекарствени взаимодействия с тези лекарствени продукти (освен пропранолол, виж по-долу).

Популационни фармакокинетични анализи на клинични проучвания предполагат, че изброените лекарствени продукти (бета-блокери, трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина, естроген базирана хормонозаместителна терапия, естроген-съдържащи перорални контрацептиви и калциеви блокери) е малко вероятно да имат ефект върху фармакокинетичните свойства на елетриптан.

Елетриптан не е субстрат на MAO. Следователно не се очакват лекарствени взаимодействия между елетриптан и MAO-инхибитори. Ето защо не са проведени формални клинични проучвания.

В клинични проучвания с пропранолол (160 mg), верапамил (480 mg) и флуконазол (100 mg)  $C_{max}$  на елетриптан се увеличи съответно 1,1 пъти, 2,2 пъти и 1,4 пъти. Увеличението на AUC на елетриптан е съответно 1,3 пъти, 2,7 пъти и 2,0 пъти. Тези ефекти се определят като клинично незначими поради липсата на повишаване на кръвното налягане или появата на нежелани лекарствени реакции, сравнено със самостоятелно прилагане на елетриптан.

В клинични проучвания с еритромицин (1000 mg) и кетоконазол (400 mg), специфични и мощни инхибитори на CYP3A4, е наблюдавано значително повишаване на стойностите на елетриптан (2 и 2,7 пъти) и AUC (3,6 и 5,9 пъти) съответно. Това увеличение е свързано с повишаването на  $t_{1/2}$  на елетриптан от 4,6 на 7,1 часа при комбиниране с еритромицин и кетоконазол.



на 8,3 часа при комбиниране с кетоконазол (вж. 5.2). Ето защо, РЕЛПАКС не трябва да бъде прилаган едновременно с мощни СУР3А4-инхибитори, например кетоконазол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, йозамицин и протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир и нелфинавир).

В клинични проучвания при перорално прилагане на (кофеин/ерготамин) 1 и 2 часа след елетриптан е наблюдавано макар и минимално адитивно повишаване на кръвното налягане, което може да се очаква, като се имат предвид фармакологичните ефекти на двете лекарства. Следователно се препоръчва съдържащи ерготамин или подобни на ерготамин продукти (напр. дихидроерготамин) да не се приемат в рамките на 24 часа след прилагането на елетриптан. Обратно, трябва да минат поне 24 часа след приемането на ерготамин-съдържащи продукти преди да се назначи елетриптан.

#### Ефект на елетриптан върху други лекарствени продукти

Няма *in vitro* или *in vivo* доказателства, че терапевтичните дозировки (и съответните концентрации) на елетриптан ще инхибират или индуцират ензимите цитохром Р450, включително СУР3А4-лекарствометаболизиращите ензими и затова се счита, че е малко вероятно елетриптан да предизвика клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от тези ензими.

#### Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина/инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин и Серотонинов синдром:

Съобщава се за появата на симптоми, съответстващи на серотонинов синдром (включително променен ментален статус, автономна нестабилност и невромускулни аномалии) след едновременно лечение със селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин и триптани.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Няма клинични данни за приложението на РЕЛПАКС при бременни. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. РЕЛПАКС трябва да се прилага при бременни само ако наистина е необходимо.

#### *Кърмене*

Елетриптан се екскретира в човешката кърма. В проучване при 8 жени, получили еднократна доза от 80 mg, средното общо количество на елетриптан в кърмата след 24 часа е 0,02% от приетата доза. Независимо от това прилагането на РЕЛПАКС при кърмачки трябва да става с повишено внимание. Излагането на кърмачето на лекарството може да се сведе до минимум, като кърменето се преустанови за 24 часа след приемане на лекарството.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

РЕЛПАКС има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти мигрената или лечението с РЕЛПАКС може да предизвикат сънливост или замаяност. Пациентите трябва да се посъветват да оценят способността си да извършват сложни задачи, като шофиране по време на мигренозен пристъп и след прием на РЕЛПАКС

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила за безопасност

В клинични проучвания РЕЛПАКС е прилаган при повече от 5000 индивиди, които приемали една или две дози РЕЛПАКС 20, 40 или 80 mg. Най-често срещаните нежелани



лекарствени реакции са били астения, сомнолентност, гадене и замаяност. В рандомизирани клинични проучвания, провеждани с дози 20, 40 и 80 mg, е забелязана тенденция за дозозависима честота на нежеланите лекарствени реакции.

Нежелани лекарствени реакции, представени в табличен вид

Следните нежелани реакции (с честота  $\geq 1\%$  и по-висока от тази при плацебо) са били съобщени при пациенти, лекувани с терапевтични дози в клинични проучвания. Събитията се категоризират по честота като чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) или редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

| Системо-органен клас                           | Чести  | Нечести   | Редки  |
|--|--|---|--|
| Инфекции и инфестации:                         | фарингит и ринит   |   | респираторна инфекция                        |
| Нарушения на кръвта и лимфната система         |  |   | лимфаденопатия                               |
| Нарушения на метаболизма и храненето           |  | анорексия   |  |
| Психични нарушения                             |  | абнормно мислене, тревожност, объркване, деперсонализация, еуфория, депресия и безсъние | емоционална нестабилност                     |
| Нарушения на нервната система                  | сънливост, главоболие, замаяност, изтръпване или абнормно усещане, хипертония, хипестезия, миастения | тремор, хиперестезия, атаксия, хипокинезия, нарушения на речта, ступор, вкусови промени |  |
| Нарушения на очите                             |  | абнормно зрение, болка в очите, фотофобия и слъзни нарушения                            | конюнктивит                                  |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | световъртеж  | болка в ухото, тинитус  |  |
| Сърдечни нарушения                             | палпитации и тахикардия  |   | брадикардия                                  |
| Съдови нарушения                               | зачервяване  | периферно съдово нарушение  | шок  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | стягане в гърлото  | диспнея, дихателно нарушение, прозяване   | астма и промяна в гласа                      |
| Стомашно-чревни нарушения                      | коремна болка, гадене,   | диария и глосит   | запек, езофагит, подуване на езика, оригване |



|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|   | сухота в устата и диспепсия   |  |  |
| Хепатобилиарни нарушения  |   |  | хипербилирубинемия и повишени стойности на АСТ |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | изпотяване  | обрив и пруритус   | кожно нарушение и уртикария                    |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | болка в гърба, миалгия  | артралгия, артроза и болка в костите                                     | артрит, миопатия и потрепване                  |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |   | повишена честота на уриниране, нарушение на пикочната система и полиурия |  |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              |   |  | болка в гърдите и менорагия                    |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | горещи вълни, астения, гръдни симптоми (болка, стягане, тежест), втрисане и болка | неразположение, подуване на лицето, жажда, оток и периферен оток         |  |

Честите нежелани събития, наблюдавани при РЕЛПАКС, са типични нежелани събития, съобщавани за целия клас на 5-HT<sub>1</sub> агонисти.

Следните нежелани ефекти са съобщени от пост-маркетинговия опит:

Нарушения на имунната система: алергични реакции, някои от които могат да бъдат сериозни, включително ангиоедем.

Нарушения на нервната система: серотонинов синдром, редки случаи на синкоп, мозъчно-съдов инцидент

Съдови нарушения: хипертония

Сърдечни нарушения: Миокардна исхемия или миокарден инфаркт, коронарен спазъм

Стомашно-чревни нарушения: както и с други 5-HT<sub>1B/1D</sub> агонисти, са получени редки съобщения за исхемичен колит, повръщане.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

#### 4.9 Предозиране

Индивиди са приемали еднократни дози от 120 mg без значителни нежелани събития. Независимо от това, изхождайки от фармакологичните особености на този клас, при предозиране е възможна появата на хипертония или други по-сериозни сърдечносъдови симптоми.

В случаите на предозиране трябва да се приложат съответните стандартни поддържащи мерки. Елиминационният полуживот на елетриптан е около 4 часа и следователно мониторирането на пациентите и прилагането на обща поддържаща терапия трябва да продължи поне 20 часа или докато белезите и симптомите персистират.

Не е известно какъв е ефектът на хемодиализата или перитонеалната диализа върху серумните концентрации на елетриптан.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни серотонинови (5-HT<sub>1</sub>) рецепторни агонисти. АТС код: N02C C06

Механизъм на действие: Елетриптан е селективен агонист на съдовите 5-HT<sub>1B</sub> и невронните 5-HT<sub>1D</sub> рецептори. Елетриптан демонстрира и висок афинитет към 5-HT<sub>1F</sub> рецептора, което може да допринася за неговия антимигренозен механизъм на действие. Елетриптан има умерен афинитет спрямо човешките рекомбинантни 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> и 5-HT<sub>7</sub> рецептори.

#### Клинична ефективност и безопасност

Ефикасността на РЕЛПАКС в лечението на мигрената е проучвана в 10 плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи около 5000 пациенти, получавали РЕЛПАКС в дози 20 до 80 mg. Облекчаване на главоболието е настъпвало на 30-тата минута след перорален прием на лекарството. Терапевтичен отговор (т.е. намаляване на умерено или тежко главоболие до липсващо или леко) 2 часа след дозирането е отчетен при 59-77% от пациентите, получавали доза от 80 mg, при 54-65% от пациентите, получавали 40 mg, при 47-54% – на 20 mg и при 19-40% – на плацебо. РЕЛПАКС е бил ефективен и при лечението на свързаните с мигрената симптоми като повръщане, гадене, фотофобия и фонофобия.

Препоръката за титриране на дозата до 80 mg се базира на данни от отворени дългосрочни клинични проучвания и от краткосрочно двойно-сляпо клинично проучване, при които е установена само тенденция за статистическа значимост.

РЕЛПАКС е ефективен и при менструално-асоциирана мигрена. Прилагането на РЕЛПАКС по време на аурата не води до предотвратяване на мигренозното главоболие, затова РЕЛПАКС трябва да се приема само по време на фазата на главоболие.

По време на фармакокинетично клинично проучване без плацебо контрол при пациенти с бъбречно увреждане е установено по-голямо повишаване на кръвното налягане след прием на 80 mg РЕЛПАКС в сравнение със здрави доброволци (вж. точка 4.4). Това не може да се обясни с никакви фармакокинетични промени и вероятно представлява специфичен





фармакодинамичен отговор към елетриптан при пациенти с бъбречно увреждане.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение елетриптан се резорбира бързо и добре в гастро-интестиналния тракт (поне 81%). Абсолютната перорална бионаличност при мъже и жени е приблизително 50%. Средното  $T_{max}$  е 1,5 часа след перорално приложение. При приложение на терапевтични дози (20 – 80 mg) е наблюдавана линейна фармакокинетика.

След перорален прием с храна, богата на мазнини, AUC и  $C_{max}$  на елетриптан са се повишили с приблизително 20-30%. Пероралното приемане на лекарството по време на мигренозната атака е съпроводено с понижаване на AUC с приблизително 30%, а  $T_{max}$  се е повишило до 2,8 часа.

При многократно дозиране (20 mg три пъти дневно) за 5 – 7 дни фармакокинетиката на елетриптан е останала линейна и кумулирането е било предсказуемо. При многократно дозиране на по-високи дози (40 mg три пъти дневно и 80 mg два пъти дневно), кумулирането на елетриптан за период от 7 дни е било по-високо от предвиденото (приблизително 40%).

### Разпределение

Обемът на разпределение на елетриптан след IV приложение е 138 L, което показва разпределение в тъканите. Елетриптан се свързва умерено с плазмените протеини (приблизително 85%).

### Биотрансформация

*In vitro* проучванията показват, че елетриптан се метаболизира основно от чернодробния цитохром P-450 CYP 3A4. Това наблюдение се потвърждава от повишената плазмена концентрация на елетриптан при едновременното му приложение с еритромицин и кетоконазол, известни селективни и мощни инхибитори на CYP3A4. *In vitro* проучванията показват и ограничено участие на CYP2D6, въпреки че клиничните проучвания не потвърждават наличието на полиморфизъм за този ензим.

Идентифицирани са два главни циркулиращи метаболита, които са основните носители на радиоактивността в плазмата след приемането на елетриптан, маркиран с  $C^{14}$ . Метаболитът, получен след N-оксидация, не демонстрира активност в *in vitro* модели при животни. Метаболитът, образуван чрез N-деметиране, показва подобна на елетриптан активност в *in vitro* модели при животни. Не е идентифицирана трета група плазмена радиоактивност, но най-вероятно тя би била смес от хидроксилирани метаболити, които също са били наблюдавани като екскретирани в урината и фецеса.

Плазмената концентрация на N-деметирания активен метаболит представлява само 10-20% от тази на изходната субстанция и следователно, не се очаква да допринесе съществено за терапевтичното действие на елетриптан.

### Елиминиране

Средният общ плазмен клирънс на елетриптан след IV приложение е 36 L/h със съответен плазмен полуживот от приблизително 4 часа. Средният бъбречен клирънс след перорално приложение е приблизително 3,9 L/h. Клирънсът по извън-бъбречни пътища е отговорен за приблизително 90% от общия клирънс, което показва, че елетриптан се елиминира основно чрез метаболизиране.

### Фармакокинетика в специфични групи пациенти

#### Пол

Мета-анализ на проучвания на клиничната фармакология и популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показват, че полът не оказва статистически значимо влияние върху плазмената концентрация на елетриптан.



### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Въпреки че не е статистическо значимо, се наблюдава леко намаление на клирънса (16%), свързано със статистическо значимо удължаване на полуживота (от приблизително 4,4 до 5,7 часа) при пациентите в старческа възраст (65-93 години), сравнено с по-млади пациенти.

### *Юноши (12-17 години)*

Фармакокинетиката на елетриптан (40 mg и 80 mg), дозиран между атаките, при подрастващи с мигрена са подобни на тези при здрави възрастни доброволци.

### *Деца (6-11 години)*

Клирънсът на елетриптан при децата е непроменен в сравнение с този на подрастващите. Обемът на разпределение обаче при децата е по-малък, което води до по-високи плазмени концентрации отколкото очакваните след приложение на същата доза при възрастни.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Пациенти с чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B) демонстрират статистическо значимо покачване на AUC (34%) и полуживота. Има леко завишаване на  $C_{max}$  (18%). Тази малка промяна в експозицията не се преценява като клинично значима.

### *Пациенти с бъбречно увреждане:*

Индивиди с лека (креатининов клирънс 61-89 ml/min), умерена (креатининов клирънс 31-60 ml/min) или тежка (креатининов клирънс <30 ml/min) степен на бъбречно увреждане не са показали статистически значима промяна във фармакокинетиката на елетриптан или в свързането му с плазмените протеини. В тази група е наблюдавано повишаване на кръвното налягане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не говорят за специална опасност при хора на базата на конвенционални проучвания за безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:* микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

*Филмово покритие:* титанов диоксид (E171), хипромелоза, лактоза монохидрат, триацетин и жълт алуминиев лак (E110).

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Непрозрачни PVC/Aclar/Aluminium блистери: този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



### **6.5 Данни за опаковката**

Непрозрачни PVC/Aclar/Aluminium блистери с 2, 4, 5 и 6 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020755

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 август 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 27 декември 2007 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

