

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RELPAK 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg eletriptāna (*Eletriptanum*) (hidrobromīda veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

laktoze (46 mg),

saulrieta dzeltenais (0,072 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Apaļas, izliektas, oranžas krāsas tabletes ar iespiestu uzrakstu "REP 40" vienā pusē un "Pfizer" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gan ar, gan bez auras norisošas migrēnas lēkmes akūtai ārstēšanai galvassāpju fāzē.

4.2 Devas un lietošanas veids

RELPAK tabletes jālieto, cik vien iespējams drīz pēc migrēnas galvassāpju parādīšanās, taču tās iedarbojas arī tad, ja lietotas vēlāk migrēnas lēkmju laikā.

Ja RELPAK lieto auras fāzē, tas nenovērš migrēnas galvassāpes, tādēļ RELPAK būtu jālieto tikai migrēnas galvassāpju fāzē.

RELPAK tabletes nav lietojamas profilaktiski.

Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Pieaugušajiem (18-65 gadus veciem pacientiem)

Ieteicamā sākuma deva ir 40 mg.

Ja 24 stundu laikā galvassāpes atjaunojas: ja zāles iedarbojas, tomēr 24 stundu laikā galvassāpes atjaunojas, tad to kupēšanai efektīva ir atkārtoti lietota tāda pati RELPAK deva. Otru devu nedrīkst lietot ātrāk kā 2 stundas pēc sākuma devas.

Ja nav iedarbības: ja 2 stundu laikā pēc RELPAK pirmās devas pacientam galvassāpes nemazinās, tad otru devu šīs lēkmes kupēšanai nelietot, jo klīniskos pētījumos nav

apstiprināta atkārtotu devu efektivitāte. Pēc klīnisko pētījumu datiem vairumam pacientu, kuriem nav izdevies kupēt lēkmi, nākamās lēkmes laikā terapija ir efektīva.

Pacientiem, kuriem 40 mg deva atbilstošos pētījumos nav izrādījusies pietiekami iedarbīga (proti, laba panesība un 2 lēkmes no 3 nav izdevies kupēt), nākamās migrēnas lēkmes iespējams veiksmīgi ārstēt ar 80 mg (2 x 40mg) devām (skatīt 5.1 apakšpunktā Farmakodinamiskās īpašības - Cita klīniskos pētījumos iegūtā informācija). Nākamo 80 mg devu nav ieteicams lietot tuvāko 24 stundu laikā.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 80 mg (skatīt 4.8 apakšpunktā Nevēlamās blakusparādības).

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma)

Eletriptāna lietošanas drošums un efektivitāte par 65 gadiem vecākiem pacientiem nav sistemātiski izvērtēta, jo klīniskos pētījumos šāda vecuma pacientu skaits bijis neliels. Tādēļ RELPAX neiesaka lietot gados vecākiem pacientiem.

Pusaudžiem (12-17 gadu vecumā)

RELPAE efektivitāte šajā populācijā nav noskaidrota, tādēļ nav ieteicams to lietot pacientiem šajā vecuma grupā.

Bērniem (6-11 gadu vecumā)

RELPAE lietošanas drošums un efektivitāte bērniem nav pētīti, tādēļ RELPAE lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama (skatīt 5.2 apakšpunktā Farmakokinētiskās īpašības).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā RELPAE pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīts, tad šādiem pacientiem tas ir kontrindicēts.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā pastiprinās RELPAE ietekme uz asinsspiedienu (skatīt 4.4 apakšpunktu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā), tādēļ pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākuma deva ir 20 mg. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 40 mg. RELPAE kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret eletriptāna hidrobromīdu vai jebkuru no palīgvielām.

Pacientiem ar smagas pakāpes aknu vai nieru darbības traucējumiem.

Mēreni stipra vai stipra hipertensija, vai neārstēta viegla hipertensija.

Pacientiem ar diagnosticētu koronāru sirds slimību, tai skaitā sirds išēmisko slimību (stenokardiju, pārciestu miokarda infarktu vai diagnosticētu miokarda išēmijas bezsāpju formu), konstatētiem sirds išēmiskās slimības objektīviem vai subjektīviem simptomiem vai Princmetala stenokardiju.

Pacientiem ar nozīmīgu sirds aritmiju vai sirds mazspēju.

Pacientiem ar perifēro asinsvadu slimību.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cerebrovaskulārs bojājums (CVB) vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL).

Terapija ar ergotamīnu vai ergotamīna derivātiem (ieskaitot metisergīdu) 24 stundas pirms vai pēc eletriptāna terapijas (skat. 4.5 apakšpunktu Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi). Eletriptāna vienlaicīga lietošana ar citiem 5-HT₁ receptoru agonistiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur arī saulrieta dzeltenu FCF, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

RELPAK nevajadzētu lietot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu un proteāžu inhibitoriem (ritonavīru, indinavīru un nelfinavīru).

RELPAK lietojams tikai tad, ja ir skaidri zināma migrēnas diagnoze. RELPAK nav indicēts hemiplēģiskās, oftalmoplēģiskās vai bazilārās migrēnas gadījumos.

RELPAK nedrīkst lietot "atipisku" galvassāpju ārstēšanai, proti, tādu galvassāpju novēršanai, kas var būt saistītas ar potenciāli smagu stāvokli (insultu, aneirismas ruptūru), kad cerebrovaskulāra vazokonstrikcija var būt bīstama.

Eletriptāna lietošana var būt saistīta ar tādiem pārejošiem simptomiem kā sāpes un spiediena sajūta krūtīs, kas var būt izteikti un izstarot uz kaklu (skat. 4.8 apakšpunktu Nevēlamas blakusparādības). Ja šādi simptomi liek domāt par sirds išēmisko slimību, tad nākamo devu nedrīkst lietot, un pacients atbilstoši jāizmeklē.

RELPAK nedrīkst nozīmēt bez atbilstošas izmeklēšanas pacientiem, kuriem iespējama nediagnosticēta sirds patoloģija, kā arī pacientiem ar augstu koronārās artērijas slimības (KAS) risku [piemēram, pacientiem ar hipertensiju, diabētu, smēķētājiem vai nikotīna aizstājējterapijas lietotājiem, vīriešiem - vecākiem par 40 gadiem, sievietēm pēc menopauzes un cilvēkiem, kuru ģimenes anamnēze norāda izteiktu noslieci uz KAS]. Kardiovaskulārās sistēmas izmeklējumi ne vienmēr identificē ikvienu pacientu ar sirds patoloģiju, tāpēc retos gadījumos ir novēroti nopietni kardiovaskulāri gadījumi, lietojot 5-HT₁ agonistus, pacientiem bez esošas sirds-asinsvadu slimības. Pacientus, kuriem diagnosticēta KAS, nedrīkst ārstēt ar RELPAK (skatīt, 4.3 apakšpunktu Kontrindikācijas).

5-HT₁ receptoru antagonistu lietošana tiek saistīta ar koronāro vazospazmu. Retos gadījumos ir bijuši ziņojumi par miokarda išēmiju vai infarktu, lietojot 5-HT₁ receptoru agonistus.

Nevēlamās blakusparādības ir biežāk iespējamās, lietojot triptānus vienlaicīgi ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem ārstniecības augu līdzekļiem.

Klīnisko devu diapazonā, lietojot 60 mg vai lielāku eletriptāna devu, novērota neliela un pārejoša asinsspiediena paaugstināšanās. Šī asinsspiediena paaugstināšanās nebija saistīta ar klīniskām komplikācijām (sekām) klīnisko pētījumu programmā. Šī iedarbība bija daudz izteiktāka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sistoliskā asinsspiediena maksimālā paaugstināšanās vidēji bija 14-17 mm Hg (normāli - 3 mm Hg), bet diastoliskā spiediena

maksimālā paaugstināšanās - 14-21 mm Hg (normāli - 4 mm Hg). Gados vecākiem cilvēkiem sistoliskā asinsspiediena maksimālā paaugstināšanās bija vidēji 23 mm Hg, kamēr gados jaunākiem pieaugušajiem - 13 mm Hg (placebo grupā - 8 mm Hg). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika saņemti ziņojumi par asinsspiediena paaugstināšanos gados jauniem pacientiem bez nieru darbības traucējumiem, lietojot 20 mg un 40 mg eletriptāna.

Ar zāļu pārmērīgu lietošanu saistītas galvassāpes

Jebkuru pretsāpju zāļu ilgstoša lietošana var pastiprināt jau esošās galvassāpes. Ja tiek novērots šāds stāvoklis vai ir aizdomas par to, jāmeklē medicīniska palīdzība, un ārstēšana ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem ir biežas vai ikdienas galvassāpes, neskatoties uz to (vai dēļ tā), ka regulāri tiek lietotas pretsāpju tabletes, būtu jādomā par zāļu pārmērīgu lietošanu saistītu galvassāpju diagnozi.

Ir saņemti ziņojumi par serotonīna sindromu (ieskaitot izmainītu psihisko stāvokli, veģetatīvo nestabilitāti un neiromuskulārus traucējumus), vienlaicīgi lietojot eletriptānu ar triptāniem un selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSASI) vai serotonīna noradrenālā atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SNASI). Šīs reakcijas var būt smagas. Ja vienlaicīga ārstēšana ar eletriptānu un SSASI vai SNASI ir klīniski attaisnota, tad pacientiem ir jānodrošina atbilstoša novērošana, īpaši uzsākot terapiju, devas palielināšanas laikā vai papildus lietojot citas serotonīnerģiskas zāles (skatīt 4.5 apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz eletriptānu

Pivotālajos klīniskajos pētījumos ar eletriptānu netika iegūti pierādījumi par tā mijiedarbību ar beta-blokatoriem, tricikliskajiem antidepresantiem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem un flunarizīnu. Taču dati no oficiāliem klīniskajiem pētījumiem, kuros pētīta mijiedarbība ar šīm zālēm, nav pieejami (izņemot propranololu, skatīt tālāk tekstā).

Populācijas farmakokinētiskā analīze klīniskos pētījumos ir pierādījusi, ka sekojošas zāles (beta-blokatori, tricikliskie antidepresanti, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori, uz estrogēniem balstīta hormonu aizstājējterapija, estrogēnus saturoši perorālie kontracepcijas līdzekļi un kalcija kanālu blokatori) maz ticami ietekmē eletriptāna farmakokinētiskās īpašības.

Eletriptāns nav MAO substrāts. Tāpēc nav sagaidāma mijiedarbība starp eletriptānu un MAO inhibitoriem. Tāpēc arī oficiāls pētījums par šo mijiedarbību nav veikts.

Klīniskos pētījumos kombinācijā ar propranololu (160 mg), verapamilu (480 mg) un flukonazolu (100 mg) eletriptāna $C_{\max}$ pieauga attiecīgi 1,1 reizi, 2,2 reizes un 1,4 reizes. Eletriptāna AUC (zemlīknes laukums) attiecīgi palielinājās 1,3 reizes, 2,7 reizes un 2,0 reizes. Šī iedarbība nav klīniski nozīmīga, jo tā netika saistīta ar lielāku asinsspiediena paaugstināšanos vai biežākām blakusparādībām kā novērots, lietojot eletriptānu vienu pašu.

Klīniskos pētījumos kombinācijā ar tādiem specifiskiem un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem kā eritromicīns (1000 mg) un ketokonazols (400 mg), novērots ievērojams eletriptāna $C_{\max}$ (attiecīgi 2 un 2,7 reizes) un AUC (attiecīgi 3,6 un 5,9 reizes) pieaugums. Palielinātā iedarbība saistījās ar eletriptāna $t_{1/2}$ pieaugumu no 4,6 uz 7,1 stundām līdztekus eritromicīnam un no 4,8 uz 8,3 stundām līdztekus ketokonazolam (sk. 5.2 apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības). Šī iemesla dēļ RELPAX nevajadzētu lietot kopā ar tādiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem kā ketokonazols, itrakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, josamicīns un proteāžu inhibitoriem (ritonavīru, indinavīru un nelfinavīru).

Klīniskos pētījumos, perorāli lietojot kofeīnu/ergotamīnu 1 vai 2 stundas pēc eletriptāna lietošanas, novērots asinsspiediena neliela papildus paaugstināšanās, kas bija paredzams, ņemot vērā abu zāļu farmakoloģiju. Tādēļ pēc eletriptāna devas lietošanas 24 stundas nevajadzētu lietot ergotamīnu saturošus un no ergotamīna atvasinātus līdzekļus (kā dihidroergotamīnu). Tas attiecas arī uz pretēju situāciju, proti, eletriptānu drīkst lietot tikai tad, kad pagājušas vismaz 24 stundas, kopš ergotamīnu saturošu zāļu lietošanas.

Eletriptāna iedarbība uz citām zālēm

Ne *in vitro*, nedz *in vivo* nav iegūti pierādījumi, ka klīniskās devās (un tām atbilstošās koncentrācijās) eletriptāns inhibētu vai inducētu citohromu P450 enzīmus, tai skaitā CYP3A4 zāļu metabolizējošos enzīmus, un tādēļ tiek uzskatīts, ka eletriptāns neizraisa klīniski būtisku šo enzīmu katalizētu zāļu mijiedarbību.

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSASI)/ Serotonīna-noradrenalīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SNASI) un Serotonīna sindroms:

Ir saņemti ziņojumi par pacientiem ar serotonīna sindromam līdzīgiem simptomiem, tai skaitā izmainītu psihi, veģetatīvu nestabilitāti un neiromuskulāriem traucējumiem pēc SSASI, SNASI un triptānu lietošanas (skatīt 4.4 apakšpunktā).

4.6 Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība: nav klīnisko datu par RELPAX lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda tieši vai netieši kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/fetālo attīstību, dzemdībām un postnatālo attīstību. RELPAX vajadzētu lietot grūtniecībā tikai skaidras nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti: eletriptāns izdalās mātes pienā. Pētījumā, kurā 8 sievietes saņēma vienu 80 mg devu, eletriptāns mātes pienā bija atrodams 24 stundas, tā daudzums vidēji bija 0,02% no lietotās devas. Tomēr pirms RELPAX nozīmēšanas sievietei, kura baro bērnu ar krūti, lēmums rūpīgi jāapsver. Zāļu iedarbību zīdāinim var samazināt līdz minimumam, ja pēc RELPAX lietošanas māte uz 24 stundām pārtrauc zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Migrēna vai ārstēšana ar RELPAX daļai pacientu var radīt miegainību vai reiboni. Pacienti jānorāda, ka jāapsver savas spējas veikt tādas komplicētas darbības kā transportlīdzekļa vadīšana migrēnas lēkmju laikā pēc RELPAX lietošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu ietvaros RELPAX saņēmuši vairāk nekā 5000 pacientu, lietojot vienu vai divas RELPAX 20, 40 vai 80 mg devas. Visbiežāk novērotās blakusparādībām klīniskajos pētījumos bija: nespēks, miegainība, reibonis un slikta dūša. Randomizētos klīniskajos pētījumos lietojot 20, 40 un 80 mg devas, konstatēta tendence blakusparādību biežumam palielināties, lietojot lielākas devas. Tālāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 1\%$ nekā placebo) tika ziņotas pacientiem, kurus klīniskos pētījumos ārstēja ar terapeitiskām devām. Blakusparādības sakārtotas pēc sastopamības biežuma: bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$) vai reti ($\geq 1/10000$ līdz $<1/1000$).

Infekcijas un infestācijas:

bieži: faringīts un rinīts,

reti: elpošanas trakta infekcijas.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

reti: limfadenopātija.

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

retāk: anoreksija.

Psihiskie traucējumi:

retāk: patoloģiska domāšana, uzbudinājums, apjukums, depersonalizācija, eiforija, depresija un bezmiegs,

reti: emocionāla labilitāte.

Nervu sistēmas traucējumi:

bieži: miegainība, galvassāpes, reiboņi, dzinkstoņa vai izmainītas sajūtas, hipertonijs, hipestēzija un miastēnija,

retāk: trīce, hiperestēzija, ataksija, runas traucējumi, stupors, izmainīta garšas sajūta.

Acu bojājumi:

retāk: redzes traucējumi, acu sāpes, fotofobija un asaru izdales traucējumi,

reti: konjunktivīts.

Ausu un labirinta bojājumi:

bieži: vertigo,

retāk: sāpes ausī, dzinkstēšana ausīs.

Sirds funkcijas traucējumi:

bieži: sirdsklauves un tahikardija,

reti: bradikardija.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

bieži: piesārtums,

retāk: perifēro asinsvadu traucējumi,

reti: šoks.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

bieži: stīvuma sajūta rīklē,

retāk: aizdusa, respiratori traucējumi un žāvēšanās,

reti: astma un balss izmaiņas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, sausa mute un dispepsija,

retāk: caureja un mēles iekaisums,

reti: aizcietējums, ezofagīts, mēles tūska un atraugas.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

reti: bilirubinēmija, paaugstināts AST.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

bieži: svīšana,

retāk: izsitumi un nieze,

reti: ādas slimības un nātrene.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

bieži: muguras sāpes, mialģija,

retāk: artralģija, artroze un sāpes kaulos,

reti: artrīts, miopātija un muskuļu spazmas.

Nieru un urīnizvadies sistēmas traucējumi,
retāk: bieža urinācija, urīnceļu traucējumi un poliūrija.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:
reti: sāpīgas krūtis un menorāģija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:
bieži: siltuma sajūta, astēnija, simptomi krūškurvī (sāpes, žņaudzoša un spiedoša sajūta) un drebuļi,
retāk: nespēks, sejas tūska, slāpes, tūska un perifēra tūska.

Bieži ziņotās nevēlamās blakusparādības eletriptāna lietošanas gadījumā ir tipiskas 5-HT₁ agonistu klasei.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām:

Imūnās sistēmas traucējumi: alerģiskas reakcijas, tostarp angioedēma; dažas no tām var būt nopietnas.

Nervu sistēmas traucējumi: serotonīna sindroms, retos gadījumos ģībonis.

Asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: tāpat kā citu 5HT 1B/1D agonistu gadījumā, reti ziņots par išēmisko kolītu, vemšanu.

4.9 Pārdozēšana

Pētījumos pacienti saņēmuši atsevišķas 120 mg lielas devas, un nopietnas blakusparādības viņiem neradās. Tomēr, ņemot vērā šo zāļu grupas farmakoloģiskās īpašības, pārdozēšanas gadījumā var attīstīties hipertensija vai citi bīstami kardiovaskulāri simptomi.

Pārdozēšanas gadījumos jāveic standarta pasākumi orgānu funkciju nodrošināšanai, vadoties pēc klīniskās situācijas. Eletriptāna izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 4 stundas, tādēļ pacientu novērošana un vispārēja uzturoša terapija pēc eletriptāna pārdozēšanas jāturpina vismaz 20 stundas vai tikmēr, kamēr saglabājas klīniskās pazīmes un simptomi.

Nav zināms, kāda ir hemodialīzes un peritoneālās dialīzes ietekme uz eletriptāna koncentrāciju serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi serotonīna (5HT₁) agonisti, ATĶ kods: N02CC06

Darbības mehānisms/ farmakoloģiskā iedarbība. Eletriptāns ir selektīvs asinsvadu 5-HT_{1B} un neironu 5-HT_{1D} receptoru agonists. Eletriptānam piemīt arī izteikta afinitāte pret 5-HT_{1F} receptoriem, kam var būt nozīme pret migrēnu vērsta darbībā. Eletriptānam ir mērena afinitāte pret rekombinētajiem cilvēka 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} un 5-HT₇ receptoriem.

Cita klīniskos pētījumos iegūtā informācija

RELPAK efektivitāte migrēnas akūtai terapijai novērtēta 10 placebo kontrolētos pētījumos, kas aptvēra ap 4000 pacientu, kuri saņēma no 20 līdz 80 mg lielas RELPAK devas. Galvassāpes pavājinājās vai pārgāja jau pēc 30 minūtēm, kopš devas ieņemšanas *per os*. 2 stundas pēc devas lietošanas atbildes reakcija uz terapiju (t.i., mērenu vai spēcīgu galvassāpju mīkstināšanās vai samazināšanās līdz vieglai pakāpei) tika novērota 59-77% pacientu pēc 80 mg devas, 54-65% - pēc 40 mg devas, 47-54% - pēc 20 mg devas un 19-40% pacientu pēc placebo lietošanas. RELPAK labvēlīgi iedarbojās arī uz tādiem ar migrēnu saistītiem simptomiem kā vemšana, slikta dūša, fotofobija un fonofobija.

Ieteikums devu titrēt līdz 80 mg tika iegūts atklātos ilgtermiņa pētījumos, kā arī īslaicīgā dubultmaskētā pētījumā, kurā novēroja tendenci statistiski ticamiem rezultātiem.

RELPAK ir efektīvs ar menstruācijām saistītas migrēnas gadījumā. Lietojot RELPAK migrēnas auras stadijā, nav konstatēta profilaktiska iedarbība uz migrēnu, tāpēc RELPAK būtu jālieto tikai migrēnas galvassāpju fāzē.

Bez placebo kontroles veiktā farmakokinētiskā pētījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pēc 80 mg lielas RELPAK devas reģistrēta lielāka asinsspiediena paaugstināšanās, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4 apakšpunktu). To nevar izskaidrot ar pārmaiņām farmakokinētikā, iespējams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir īpatnēja farmakodinamiska reakcija.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās:

Eletriptāns pēc iekšķīgas lietošanas strauji un lielā daudzumā (vismaz 81%) uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Absolūtā perorālā biopieejamība kā vīriešiem, tā sievietēm ir aptuveni 50%. Vidējais T_{max} tiek sasniegts apmēram 1,5 stundu pēc iekšķīgas lietošanas. Klīnisko devu diapazonā (20-80 mg) eletriptānam raksturīga lineāra farmakokinētika.

Pēc iekšķīgas zāļu lietošanas treknas maltītes laikā eletriptāna AUC un C_{max} palielinājās par aptuveni 20-30%. Pēc iekšķīgas zāļu lietošanas migrēnas lēkmes laikā AUC samazinājās par apmēram 30% un T_{max} pagarinājās līdz 2,8 stundām.

Pēc 5-7 dienas ilgi lietotām atkārtotām devām (20 mg 3 x dienā) eletriptānam saglabājās lineāra farmakokinētika, un bija iespējams paredzēt tā akumulāciju. Atkārtoti lietojot lielākas devas (40 mg 3 x dienā un 80 mg 2 x dienā), eletriptāna akumulācija 7 dienu laikā bija lielāka par prognozēto (apmēram 40%).

Sadalījums:

Eletriptāna sadalījuma tilpums pēc *i.v* ievadīšanas ir 138 l, kas norāda uz tā izplatīšanos audos. Eletriptāns ar olbaltumvielām saistās mēreni (apmēram 85%).

Biotransformācija:

In vitro pētījumi liecina, ka eletriptānu galvenokārt metabolizē aknu citohroma P₄₅₀ enzīms CYP3A4. Šo atradi apstiprina eletriptāna koncentrācijas palielināšanās plazmā tad, ja vienlaicīgi ievada eritromicīnu vai ketokonazolu, kas ir pazīstami kā selektīvi un spēcīgi CYP3A4 inhibitori. *In vitro* pētījumos konstatēta arī CYP2D6 neliela iesaistīšanās, lai gan klīniskos pētījumos nav iegūti nekādi norādījumi par šī enzīma polimorfismu.

Identificēti divi galvenie cirkulējošie metabolīti, kuri ievērojami paaugstina plazmas radioaktivitāti, ja ievadīts ar C¹⁴ iezīmēts eletriptāns. N-oksidācijas ceļā veidojies metabolīts

uzrāda aktivitāti dzīvnieku *in vitro* modeļos. Metabolītam, kas izveidojas N-demetilācijas rezultātā, dzīvnieku *in vitro* modeļos konstatēta tāda pati aktivitāte kā eletriptānam. Trešais radiācijas avots plazmā nav oficiāli identificēts, taču, visticamāk, tas ir hidroksilēto metabolītu maisījums, kāds konstatēts arī izdalāmos urīnā un izkārnījumos.

N-demetilētā aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir tikai 10-20% no bāzes zālēm, un tādēļ tām nevarētu būt liela loma eletriptāna terapeitiskajā iedarbībā.

Eliminācija:

Eletriptāna kopējais klīrenss no plazmas pēc *i.v* ievadīšanas vidēji ir 36 l/h ar eliminācijas pusperiodu aptuveni 4 stundas. Vidējais nieru klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas ir apmēram 3,9 l/h. Aptuveni 90% no kopējā klīrensa nenotiek caur nierēm, tas liecina, ka eletriptāns tiek izvadīts galvenokārt ar metabolisma starpniecību.

Farmakokinētika atsevišķās pacientu grupās

Dzimums

Līdztekus klīniskās farmakoloģijas izpētei veiktā analīze un pēc klīnisko pētījumu datiem veiktā populāciju farmakokinētiskā analīze liecina, ka dzimumam nav būtiskas ietekmes uz eletriptāna koncentrāciju plazmā.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Salīdzinot gados vecākus (65-93 g. v.) pacientus ar jaunākiem pieaugušiem pacientiem, pastāv, kaut statistiski nenozīmīga, tomēr neliela klīrensa (par 16%) samazināšanās, kas saistāma ar statistiski nozīmīgu eliminācijas pusperioda pagarināšanos (no aptuveni 4,4 stundām līdz 5,7 stundām).

Pusaudži (12-17 gadu vecumā)

Eletriptāna (40 mg un 80 mg) farmakokinētika 12-17 gadus veciem migrēnas pacientiem pēc starplēkmju periodā lietotām devām bija tāda pati kā veseliem pieaugušajiem.

Bērni (7-11 gadu vecumā)

Eletriptāna klīrenss bērniem neatšķiras no klīrensa pusaudžiem un jauniešiem. Tomēr bērniem ir mazāks sadalījuma tilpums, tādēļ koncentrācija plazmā viņiem ir augstāka nekā pēc identiskas devas tā būtu pieaugušiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh*) statistiski nozīmīgāki lielāki bija AUC (par 34%) un izvadīšanas pusperiods. C_{max} palielinājums bija neliels (par 18%). Tik neliela iedarbības palielināšanās netiek uzskatīta par klīniski būtisku.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas (kreatinīna klīrenss 61-89 ml/min), mērenas (kreatinīna klīrenss 31-60 ml/min) vai smagas pakāpes (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem statistiski nozīmīgas atšķirības eletriptāna farmakokinētikā vai piesaistē pie plazmas proteīniem netika konstatētas. Šajā pacientu grupā tika novērota asinsspiediena paaugstināšanās.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vispārpieņemtajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, nātrija kroskarmeloze un magnija stearāts.

Tabletes apvalkā: titāna dioksīds (E171), hipromeloze, laktozes monohidrāts, glicerīna triacetāts un saulrieta dzeltenais FCF (E110).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al un necaurspīdīgi PVH/aklara/alumīnija blisteru iepakojumi ar 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30 un 100 tabletēm.

ABPE pudelītes ar bērniem neatveramu ABPE/PP vāciņu, kas satur 30 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

04-0253

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 29. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 30. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2012