

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RELPA<sup>X</sup>® 20 mg compresse rivestite con film

RELPA<sup>X</sup>® 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RELPA<sup>X</sup> 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di eletriptan (sotto forma di eletriptan bromidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio 23 mg e giallo tramonto (E110) 0,036 mg

RELPA<sup>X</sup> 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di eletriptan (sotto forma di eletriptan bromidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio 46 mg e giallo tramonto (E110) 0,072 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

RELPA<sup>X</sup> 20 mg compresse rivestite con film

Compresse convesse, di forma rotonda e colore arancione marcate "REP 20" da un lato e "Pfizer" dall'altro.

RELPA<sup>X</sup> 40 mg compresse rivestite con film

Compresse convesse, di forma rotonda e colore arancione marcate "REP 40" da un lato e "Pfizer" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

RELPA<sup>X</sup> è indicato nei pazienti adulti per il trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Le compresse di RELPA<sup>X</sup> devono essere assunte il più presto possibile dopo l'inizio dell'attacco di emicrania, ma sono efficaci anche se assunte in una fase più tardiva.

Non è stato dimostrato che RELPA<sup>X</sup>, assunto durante la fase dell'aura, prevenga l'attacco emicranico e pertanto deve essere assunto solo durante la fase cefalalgica degli attacchi emicranici.

Le compresse di RELPA<sup>X</sup> non devono essere utilizzate per la profilassi.

### Adulti (età 18-65 anni)

La dose iniziale raccomandata è di 40 mg.

*In caso di ricomparsa della cefalea entro 24 ore:* Se l'attacco emicranico si ripresenta nell'arco delle 24 ore dopo una risposta iniziale, è stato dimostrato che una seconda dose di RELPAX dello stesso dosaggio è efficace nel trattamento delle recidive. Se è necessaria una seconda dose, questa non deve essere assunta nelle 2 ore successive all'assunzione della dose iniziale.

*In caso di mancata risposta:* Se un paziente non riscontra un miglioramento della cefalea nell'arco delle 2 ore successive all'assunzione della prima dose di RELPAX, non deve assumere una seconda dose per lo stesso attacco perché gli studi clinici non hanno adeguatamente stabilito l'efficacia di una seconda dose in questi casi. Gli studi clinici dimostrano che probabilmente i pazienti che non rispondono al trattamento di un attacco emicranico possono comunque rispondere al trattamento di un attacco successivo.

I pazienti che non ottengono una risposta soddisfacente dopo avere assunto 40 mg (p.es. buona tollerabilità e insuccesso in 2 attacchi su 3) possono essere trattati in modo soddisfacente con la dose da 80 mg (2 compresse da 40 mg) nel trattamento di attacchi successivi (vedere paragrafo 5.1). Non deve essere assunta una seconda dose da 80 mg nell'arco di 24 ore.

La dose massima giornaliera non deve superare 80 mg (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti anziani

La sicurezza e l'efficacia di eletriptan in pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state valutate in modo sistematico a causa dell'esiguo numero di questi pazienti arruolati negli studi clinici. Pertanto, l'uso di RELPAX in pazienti anziani non è raccomandato.

### Popolazione pediatrica

#### *Adolescenti (età 12-17 anni)*

L'efficacia di RELPAX nei pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### *Pazienti pediatrici (età 6-11 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di RELPAX in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 11 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato non è necessario un aggiustamento della posologia. Poiché RELPAX non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica, il prodotto è controindicato in questi pazienti.

### Pazienti con compromissione renale

Poiché gli effetti di RELPAX sulla pressione arteriosa aumentano in presenza di una compromissione renale (vedere paragrafo 4.4. ), si raccomanda l'impiego di una dose iniziale da 20 mg in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. La massima dose giornaliera non deve superare 40 mg. RELPAX è controindicato in pazienti con grave compromissione renale.

### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere con acqua.

### 4.3 Controindicazioni

RELPAK è controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ad eletriptan bromidrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- grave compromissione epatica o renale.
- ipertensione da moderata a grave o ipertensione lieve non trattata.
- coronaropatia documentata, inclusa la cardiopatia ischemica (angina pectoris, precedente infarto del miocardio o ischemia silente documentata). Pazienti con vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal) sintomi oggettivi o soggettivi di cardiopatia ischemica.
- aritmie o insufficienza cardiaca significative.
- vasculopatia periferica.
- precedente episodio di accidente cerebrovascolare (CVA) o attacco ischemico transitorio (TIA).

Somministrazione di ergotamina o derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) nelle 24 ore che precedono o seguono il trattamento con eletriptan (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> ed eletriptan.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di LAPP-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene anche il colorante giallo tramonto lacca di alluminio che può causare reazioni allergiche.

RELPAK non deve essere impiegato insieme ai potenti inibitori del CYP3A4 (p.es. ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, josamicina) ed agli inibitori delle proteasi (ritonavir, indinavir e nelfinavir).

RELPAK deve essere utilizzato solo quando sia stata stabilita una diagnosi certa di emicrania. RELPAK non è indicato per il trattamento dell'emicrania emiplegica, oftalmoplegica o basilare.

RELPAK non deve essere somministrato per il trattamento delle cefalee "atipiche", ovvero delle cefalee che possono essere correlate a condizioni mediche potenzialmente gravi (ictus, rottura di aneurisma) nelle quali la vasocostrizione cerebrale può essere pericolosa.

L'impiego di eletriptan può essere associato ad alcuni sintomi transitori, incluso dolore al torace e senso di costrizione al torace, che possono essere intensi e possono interessare la gola (vedere paragrafo 4.8 ). Quando si pensa che questi sintomi siano suggestivi di una cardiopatia ischemica, non devono essere assunte altre dosi e deve essere effettuata una valutazione appropriata.

### Pazienti con insufficienza cardiaca

RELPAK non deve essere somministrato, senza previo accertamento, in pazienti in cui è probabile la presenza di una patologia cardiaca non diagnosticata o in pazienti a rischio di coronaropatie (CAD) (p.es. pazienti con ipertensione, diabete, fumatori o soggetti che fanno uso di una terapia sostitutiva a base di nicotina, uomini di età superiore ai 40 anni, donne in post-menopausa e donne con una storia familiare significativa di coronaropatie). Gli accertamenti cardiaci possono non identificare tutti i pazienti che presentano malattie cardiache e, in casi molto rari, quando sono stati somministrati gli agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> si sono verificati eventi cardiaci gravi in pazienti che non avevano una malattia cardiaca di base. RELPAK non deve essere somministrato ai pazienti con coronaropatia accertata (vedere paragrafo 4.3). L'impiego degli agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> è stato associato a vasospasmo coronarico. In seguito all'uso degli agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> sono stati segnalati rari casi di ischemia miocardica o infarto del miocardio.

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni quando i triptani vengono assunti in concomitanza a preparati di erboristeria contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Nell'ambito dei dosaggi terapeutici utilizzati negli studi clinici, l'impiego di dosi di eletriptan da 60 mg o superiori ha comportato incrementi lievi e transitori della pressione arteriosa. Tuttavia, non è stato riportato un riscontro clinico di tali variazioni pressorie nell'ambito degli studi clinici. L'effetto è stato molto più pronunciato in soggetti con insufficienza renale e negli anziani. Nei soggetti con insufficienza renale, il range degli incrementi massimi medi per la pressione sistolica è stato di 14-17 mmHg (normale 3 mmHg) e per la pressione diastolica di 14-21 mmHg (normale 4 mmHg). In soggetti anziani, l'incremento massimo medio della pressione sistolica è stato di 23 mmHg rispetto a 13 mmHg rilevato nei soggetti giovani adulti (placebo 8 mmHg).

Nella fase successiva alla commercializzazione del prodotto sono stati segnalati incrementi della pressione anche in pazienti trattati con dosi di eletriptan da 20 mg e 40 mg ed in pazienti che non presentavano una compromissione renale e che non erano anziani.

### Cefalea da uso eccessivo di medicinali (*Medication Overuse Headache - MOH*)

L'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico per il trattamento della cefalea può peggiorarla. Se si sospetta o si verifica questa condizione, si deve consigliare al paziente di ricorrere al parere del medico, e il trattamento deve essere interrotto. Nel caso in cui si manifestino attacchi di cefalea frequenti o giornalieri, nonostante (o a causa de) l'uso regolare di medicinali per il trattamento della cefalea, si deve presumere che i pazienti abbiano sviluppato cefalea da uso eccessivo di medicinali (MOH).

### Sindrome serotoninergica

In seguito alla somministrazione concomitante di triptani e di medicinali inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) sono stati segnalati episodi di sindrome serotoninergica (inclusi stati di alterazione mentale, instabilità autonoma ed anomalie neuromuscolari). Tali reazioni possono essere gravi. Quando è clinicamente giustificato l'uso concomitante di eletriptan e di un SSRI o SNRI, si consiglia un appropriato monitoraggio del paziente, in particolare all'inizio del trattamento, in caso di aumenti del dosaggio o in casi di somministrazione di un'ulteriore medicinale con attività serotoninergica (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali su eletriptan

Negli studi clinici pivotali condotti con eletriptan non è stata riportata evidenza di interazione con beta-bloccanti, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina e flunarizina, ma non sono disponibili dati di studi di interazione specifici con questi medicinali (ad eccezione del propranololo, vedi di seguito).

L'analisi di farmacocinetica di popolazione, sulla base dei dati raccolti dagli studi clinici, ha suggerito che è improbabile che i seguenti medicinali possano modificare le proprietà farmacocinetiche di eletriptan: beta-bloccanti, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni, contraccettivi orali contenenti estrogeni e calcio-antagonisti.

Eletriptan non è un substrato per le MAO. Pertanto, non si prevedono interazioni tra eletriptan e gli inibitori delle MAO. Per questo motivo non sono stati condotti studi specifici di interazione.

Negli studi con propranololo (160 mg), verapamil (480 mg) e fluconazolo (100 mg) la  $C_{max}$  di eletriptan è aumentata rispettivamente di 1.1 volte, 2.2 volte e 1.4 volte. L'AUC di eletriptan è aumentata rispettivamente di 1.3, 2.7 e 2.0 volte. Questi effetti non sono considerati clinicamente significativi perché non si è verificato un aumento della pressione arteriosa o degli eventi indesiderati rispetto alla sola somministrazione di eletriptan.

Negli studi clinici con eritromicina (1000 mg) e ketoconazolo (400 mg), specifici e potenti inibitori del CYP3A4, sono stati osservati incrementi significativi della  $C_{max}$  (2 e 2.7 volte) e della AUC (3.6 e 5.9 volte) di eletriptan. Questo aumento dell'esposizione è stato associato ad un incremento del  $t_{1/2}$  di eletriptan da 4.6 a 7.1 ore in seguito a somministrazione con eritromicina e da 4.8 a 8.3 ore dopo somministrazione con ketoconazolo (vedere paragrafo 5.2 ). Pertanto, RELPAX non deve essere impiegato insieme ai potenti inibitori del CYP3A4 (p.es. ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, josamicina) ed agli inibitori delle proteasi (ritonavir, indinavir e nelfinavir).

Negli studi clinici con caffeina/ergotamina per via orale somministrata 1 e 2 ore dopo eletriptan, sono stati osservati incrementi della pressione arteriosa di lieve entità, seppure additivi; tali incrementi sono prevedibili in base alla farmacologia dei due farmaci. Si raccomanda pertanto di non assumere farmaci contenenti ergotamina o ergotamino-simili (p.es. diidroergotamina) nelle 24 ore successive alla somministrazione di eletriptan. Ugualmente, devono passare almeno 24 ore tra la somministrazione di un preparato contenente ergotamina e la somministrazione di eletriptan.

#### Effetti di eletriptan su altri medicinali

Non vi è *in vitro* o *in vivo* alcuna evidenza che le dosi terapeutiche di eletriptan (e le concentrazioni ad esse associate) possano determinare un'inibizione o un'induzione degli enzimi del citocromo P450, incluso il CYP3A4, preposti al metabolismo dei farmaci. Si ritiene pertanto improbabile che eletriptan causi reazioni clinicamente significative di interazione farmacologica mediate da questi enzimi.

#### *Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)/ Inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) e Sindrome serotoninergica:*

In alcuni pazienti sono stati segnalati sintomi compatibili con la sindrome serotoninergica (inclusi stati di alterazione mentale, instabilità autonoma ed anomalie neuromuscolari) in seguito all'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI) e di triptani (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'impiego di RELPAX in gravidanza. Gli studi sugli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. RELPAX deve essere utilizzato in gravidanza solo se strettamente necessario.

### Allattamento

Eletriptan viene escreto nel latte materno. In uno studio condotto su 8 donne trattate con una singola dose da 80 mg, la quantità media totale di eletriptan riscontrata nel latte materno nell'arco delle 24 ore è stata dello 0.02% della dose. Ciò nonostante, è necessaria cautela quando si prende in considerazione la somministrazione di RELPAX nelle donne che allattano. L'esposizione del bambino può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento nelle 24 ore successive all'assunzione del farmaco.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

RELPAX altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. L'emicrania o il trattamento con RELPAX possono causare sonnolenza o capogiri in alcuni pazienti. E' necessario consigliare ai pazienti di valutare la propria capacità di svolgere compiti complessi, come guidare autoveicoli, durante un attacco di emicrania e dopo l'assunzione di RELPAX.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

RELPAX è stato somministrato negli studi clinici ad oltre 5000 soggetti che hanno assunto una o due dosi da 20 mg, 40 mg o 80 mg. Le reazioni avverse più comuni sono state astenia, sonnolenza, nausea e capogiri. Negli studi clinici randomizzati condotti con dosi da 20 mg, 40 mg e 80 mg è stata osservata una correlazione tra l'incidenza degli eventi avversi e l'aumento della dose.

#### Elenco delle reazioni avverse in formato tabulare

Le seguenti reazioni avverse (con un'incidenza  $\geq 1\%$  e maggiore del placebo) sono state segnalate nel corso di studi clinici in pazienti trattati alle dosi terapeutiche. Gli eventi sono suddivisi per frequenza: *comune* ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), *non comune* ( $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ), *raro* ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ):

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<u>Infezioni e infestazioni:</u>	faringite e rinite		infezioni delle vie respiratorie
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico:</u>			linfadenopatia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</u>		anoressia	
<u>Disturbi psichiatrici:</u>		Alterazione del pensiero, agitazione, confusione, depersonalizzazione, euforia, depressione e insonnia	instabilità emotiva
<u>Patologie del sistema nervoso:</u>	sonnolenza, cefalea, capogiri, parestesie o disestesie, ipertonìa, ipoestesia e miastenia	tremore, iperestesia, atassia, ipocinesia, disturbi del linguaggio, stupor e alterazione del gusto	
<u>Patologie dell'occhio:</u>		alterazione della vista,	congiuntivite

		dolore oculare, fotofobia e alterazione della lacrimazione	
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</u>	vertigini	otalgia, tinnito	
<u>Patologie cardiache:</u>	palpitazioni e tachicardia		bradicardia
<u>Patologie vascolari</u>	vampate di calore	disturbi vascolari periferici	shock
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</u>	senso di costrizione alla gola	dispnea, disturbi respiratori e sbadigli	asma e alterazione della voce
<u>Patologie gastrointestinali:</u>	dolore addominale, nausea, secchezza delle fauci e dispepsia	diarrea e glossite	stipsi, esofagite, edema della lingua ed eruttazione
<u>Patologie epatobiliari:</u>			iperbilirubinemia e incremento delle AST
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</u>	sudorazione	rash e prurito	alterazioni della cute e orticaria
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:</u>	dolore alla schiena, algia muscolare	artralgia, artrosi e dolore osseo	artrite, miopatia e spasmi muscolari
<u>Patologie renali e urinarie:</u>		pollachiuria, disturbi del tratto urinario e poliuria	
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</u>			dolore al seno e menorragia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	sensazione di calore, astenia, sintomi toracici (dolore, senso di costrizione, pressione) brividi e dolore	malessere, edema facciale, senso di sete, edema e edema periferico	

Gli eventi avversi riscontrati comunemente con eletriptan sono quelli tipici già riportati per la classe degli agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>.

Nella fase successiva alla commercializzazione del prodotto sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche, alcune delle quali possono essere gravi, incluso angioedema.

Patologie del sistema nervoso: sindrome serotoninergica, rari casi di sincope, accidenti cerebrovascolari

Patologie vascolari: ipertensione

Patologie cardiache: ischemia miocardica o infarto, arteriospasmus coronarico

Patologie gastrointestinali: come per altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> sono stati riportati rari casi di colite ischemica; vomito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Alcuni soggetti sono stati trattati con singole dosi da 120 mg senza riportare significativi eventi avversi. Tuttavia, sulla base della classe farmacologica di appartenenza, in caso di sovradosaggio possono verificarsi ipertensione o altri sintomi cardiovascolari più gravi.

In caso di sovradosaggio, in base alle esigenze del caso, si devono adottare le misure standard di supporto. L'emivita di eliminazione di eletriptan è di circa 4 ore e pertanto dopo un sovradosaggio di eletriptan è necessario monitorare i pazienti ed avvalersi di una terapia di supporto generale per almeno 20 ore o fino alla scomparsa dei segni e dei sintomi.

Gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni sieriche di eletriptan non sono noti.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti Selettivi dei Recettori della Serotonina (5HT<sub>1</sub>), codice ATC: N02C C06

#### Meccanismo d'azione

Eletriptan è un agonista selettivo dei recettori vascolari 5-HT<sub>1B</sub> e dei recettori neuronali 5-HT<sub>1D</sub>. Eletriptan mostra anche un'elevata affinità per il recettore 5-HT<sub>1F</sub> e questo può contribuire al suo meccanismo d'azione antiemcranico. Eletriptan possiede una affinità modesta per i recettori ricombinanti umani 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> e 5-HT<sub>7</sub>.

#### Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di RELPAX nel trattamento acuto dell'emicrania sono state valutate in 10 studi controllati con placebo condotti su più di 6000 pazienti (tutti i gruppi di trattamento) con dosaggi da 20 mg a 80 mg. Il sollievo dell'attacco emicranico si è verificato già a distanza di 30 minuti dalla somministrazione orale. Le percentuali di risposta (riduzione di un dolore emicranico moderato o grave all'assenza di dolore o ad un dolore lieve) a distanza di 2 ore dalla somministrazione sono state del 59-77 % per la dose da 80 mg, 54-65 % per la dose da 40 mg, 47-54 % per la dose da 20 mg e 19-40 % per il placebo. RELPAX si è dimostrato efficace anche nel trattamento dei sintomi associati all'emicrania quali vomito, nausea, fotofobia e fonofobia.

La raccomandazione per un aumento della dose a 80 mg si basa su studi in aperto a lungo termine e su uno studio in doppio cieco a breve termine nel corso del quale è stato osservato solo un trend verso la significatività statistica.

RELPAX conserva la sua efficacia nel trattamento dell'emicrania associata al ciclo mestruale. Non è stato dimostrato che RELPAX, se preso durante la fase dell'aura, sia in grado di prevenire la cefalea emicranica e pertanto RELPAX deve essere assunto solo durante la fase cefalalgica degli attacchi emicranici.

In uno studio di farmacocinetica non controllato con placebo su pazienti con compromissione renale, dopo la somministrazione di una dose da 80 mg di RELPAX sono stati rilevati incrementi maggiori della



pressione arteriosa rispetto a quanto riscontrato nei volontari sani (vedi paragrafo 4.4). Questo dato non può essere spiegato sulla base di variazioni farmacocinetiche e pertanto può rappresentare uno specifico effetto farmacodinamico conseguente alla somministrazione di eletriptan in pazienti con insufficienza renale.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento:*

Eletriptan viene assorbito bene e rapidamente attraverso il tratto gastrointestinale (almeno l'81 %) dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta orale negli uomini e nelle donne è di circa il 50 %. La  $T_{max}$  mediana è di 1.5 ore dopo somministrazione orale. Una farmacocinetica lineare è stata dimostrata con l'impiego del farmaco nell'ambito del range posologico terapeutico (20-80 mg).

La AUC e la  $C_{max}$  di eletriptan sono aumentate di circa il 20-30 % in seguito a somministrazione orale con un pasto ricco di grassi. Dopo somministrazione orale effettuata durante un attacco di emicrania, è stata osservata una riduzione di circa il 30 % della AUC, mentre la  $T_{max}$  è aumentata a 2.8 ore.

Dopo somministrazioni ripetute (20 mg tre volte al giorno) per 5-7 giorni, la farmacocinetica di eletriptan si è mantenuta lineare e la percentuale di accumulo si è confermata nei valori previsti. Con somministrazioni multiple di dosi maggiori (40 mg tre volte al giorno e 80 mg due volte al giorno), l'accumulo di eletriptan nell'arco di 7 giorni è stato maggiore del previsto (circa 40 %).

### *Distribuzione:*

Il volume di distribuzione di eletriptan in seguito a somministrazione per via endovenosa è di 138 litri e questo indica la distribuzione nei tessuti. Eletriptan si lega alle proteine plasmatiche solo in una percentuale moderata (circa 85 %).

### *Biotrasformazione:*

Gli studi *in vitro* indicano che eletriptan viene principalmente metabolizzato dall'enzima epatico del citocromo P450, il CYP3A4. Questo dato è dimostrato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di eletriptan in seguito alla somministrazione concomitante di eritromicina e ketoconazolo, noti inibitori potenti e selettivi del CYP3A4. Gli studi *in vitro* evidenziano inoltre un modesto coinvolgimento del CYP2D6, sebbene gli studi clinici non indichino alcuna evidenza di polimorfismo con questo enzima.

Sono stati identificati due principali metaboliti in circolo che contribuiscono significativamente alla radioattività plasmatica in seguito alla somministrazione di eletriptan marcato con  $C^{14}$ . Il metabolita formato attraverso N-ossidazione non ha dimostrato alcuna attività nei modelli animali *in vitro*. Il metabolita formato dalla N-demetilazione ha invece mostrato, nei modelli animali *in vitro*, un'attività simile a quella di eletriptan. Non è stata formalmente identificata una terza area di radioattività nel plasma, ma con molta probabilità si tratta di una combinazione di metaboliti idrossilati che sono stati rilevati anche nelle urine e nelle feci.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo N-demetilato corrispondono solo al 10-20% di quelle del farmaco immodificato e pertanto non dovrebbero contribuire in modo significativo all'attività terapeutica di eletriptan.

### *Eliminazione:*

La clearance plasmatica media totale di eletriptan in seguito a somministrazione per via endovenosa è di 36 l/h con un'emivita plasmatica di circa 4 ore. La clearance renale media in seguito alla somministrazione

orale è di circa 3.9 l/h. La clearance non renale rappresenta circa il 90 % della clearance totale e ciò indica che eletriptan viene eliminato principalmente attraverso la via metabolica.

### **Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti**

#### Sesso di appartenenza

Una metanalisi di tutti gli studi di farmacologia clinica ed un'analisi di farmacocinetica di popolazione effettuata su dati ottenuti dagli studi clinici, indicano che il sesso di appartenenza non influenza in modo clinicamente significativo le concentrazioni plasmatiche di eletriptan.

#### Anziani (età superiore ai 65 anni)

Sebbene non statisticamente significativa, tra i pazienti anziani (65-93 anni) ed i soggetti adulti più giovani si osserva una piccola riduzione (16 %) della clearance associata ad un incremento statisticamente significativo dell'emivita (da circa 4.4 ore a 5.7 ore) nei pazienti anziani.

#### Adolescenti (età 12-17 anni)

La farmacocinetica di eletriptan (40 mg e 80 mg) in pazienti adolescenti emicranici ai quali il farmaco è stato somministrato nel periodo intercritico è stata simile a quella rilevata in soggetti adulti sani.

#### Bambini (età 6-11 anni)

Non vi sono differenze di clearance di eletriptan nei bambini rispetto agli adolescenti. Tuttavia, il volume di distribuzione è inferiore nei bambini, con livelli plasmatici più elevati del previsto in seguito alla somministrazione della dose somministrata negli adulti.

#### Pazienti con compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A e B) hanno mostrato un incremento statisticamente significativo sia della AUC (34 %) sia dell'emivita. È stato rilevato un piccolo incremento della  $C_{max}$  (18 %). Tale modesta variazione nell'esposizione al farmaco non è considerata clinicamente rilevante.

#### Pazienti con compromissione renale

I soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 61-89 ml/min), moderata (clearance della creatinina 31-60 ml/min) o grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) non hanno presentato variazioni clinicamente significative nella farmacocinetica di eletriptan o nel suo legame con le proteine plasmatiche.

In questo gruppo di pazienti è stato osservato un aumento dei valori pressori.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo come dimostrato dagli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Rivestimento: titanio diossido (E171), ipromellosa, lattosio monoidrato, glicerolo triacetato, giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC Opaco/Aclar/Al o PVC Opaco/Alluminio: il prodotto non richiede nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Flaconi HDPE: tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC Opaco/Aclar/Al o PVC Opaco/Alluminio in confezioni da 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30 e 100 compresse (20 mg, 40 mg).

Flaconi HDPE con chiusura HDPE/PP a prova di bambino da 30 e 100 compresse (20 mg, 40 mg).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PFIZER ITALIA S.r.l.

Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### **RELPAK 20 mg compresse rivestite con film:**

Blister in Alluminio	2 compresse	AIC n 035307014
Blister in Alluminio	3 compresse	AIC n 035307026
Blister in Alluminio	4 compresse	AIC n 035307038
Blister in Alluminio	6 compresse	AIC n 035307040
Blister in Alluminio	10 compresse in unità separabili	AIC n 035307053
Blister in Alluminio	18 compresse	AIC n 035307065
Blister in Alluminio	30 compresse in unità separabili	AIC n 035307077
Blister in Alluminio	100 compresse in unità separabili	AIC n 035307089
Blister in Aclar	2 compresse	AIC n 035307091
Blister in Aclar	3 compresse	AIC n 035307103
Blister in Aclar	4 compresse	AIC n 035307115
Blister in Aclar	6 compresse	AIC n 035307127
Blister in Aclar	10 compresse in unità separabili	AIC n 035307139
Blister in Aclar	18 compresse	AIC n 035307141
Blister in Aclar	30 compresse in unità separabili	AIC n 035307154
Blister in Aclar	100 compresse in unità separabili	AIC n 035307166
Flacone HDPE	30 compresse	AIC n 035307178

Flacone HDPE 100 compresse AIC n 035307180

**RELPAK 40 mg compresse rivestite con film:**

Blister in Alluminio	2 compresse	AIC n 035307192
Blister in Alluminio	3 compresse	AIC n 035307204
Blister in Alluminio	4 compresse	AIC n 035307216
Blister in Alluminio	6 compresse	AIC n 035307228
Blister in Alluminio	10 compresse in unità separabili	AIC n 035307230
Blister in Alluminio	18 compresse	AIC n 035307242
Blister in Alluminio	30 compresse in unità separabili	AIC n 035307255
Blister in Alluminio	100 compresse in unità separabili	AIC n 035307267

Blister in Aclar	2 compresse	AIC n 035307279
Blister in Aclar	3 compresse	AIC n 035307281
Blister in Aclar	4 compresse	AIC n 035307293
Blister in Aclar	6 compresse	AIC n 035307305
Blister in Aclar	10 compresse in unità separabili	AIC n 035307317
Blister in Aclar	18 compresse	AIC n 035307329
Blister in Aclar	30 compresse in unità separabili	AIC n 035307331
Blister in Aclar	100 compresse in unità separabili	AIC n 035307343

Flacone HDPE	30 compresse	AIC n 035307356
Flacone HDPE	100 compresse	AIC n 035307368

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

22 gennaio 2002/ 12 febbraio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**