

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RELPAX 20 mg comprimidos recubiertos con película
RELPAX 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RELPAX 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de eletriptán (como hidrobromuro).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 23 mg de lactosa y 0,036 mg de laca de aluminio de color amarillo anaranjado.

RELPAX 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de eletriptán (como hidrobromuro).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 46 mg de lactosa y 0,072 mg de laca de aluminio de color amarillo anaranjado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

RELPAX 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos, convexos y de color naranja, grabados con “REP 20” en una cara y con “Pfizer” en la otra.

RELPAX 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos, convexos y de color naranja, grabados con “REP 40” en una cara y con “Pfizer” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Relpax está indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, para adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los comprimidos de RELPAX deben administrarse tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque también son eficaces si se toman con posterioridad durante el ataque de migraña.

RELPAZ, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado que prevenga la cefalea migrañosa y por tanto, RELPAZ sólo debe administrarse durante la fase de cefalea de la migraña.

Los comprimidos de RELPAZ no deben utilizarse de manera preventiva.

Adultos (18-65 años)

La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

Si la cefalea reaparece en menos de 24 horas: Si la cefalea migrañosa vuelve a aparecer en las 24 horas siguientes a una respuesta inicial, una segunda dosis de RELPAZ igual a la anterior se ha mostrado eficaz para tratar la recurrencia. Si es necesario tomar una segunda dosis, ésta no deberá tomarse durante las 2 horas posteriores a la dosis inicial.

Si no se obtiene respuesta: Si un paciente no obtiene respuesta a su cefalea en 2 horas con la primera dosis de RELPAZ, no debería tomar una segunda dosis para el mismo ataque, ya que los ensayos clínicos no han establecido adecuadamente la eficacia con la segunda dosis. Los ensayos clínicos realizados muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque pueden aún responder al tratamiento de un ataque posterior.

Los pacientes que no obtengan una eficacia satisfactoria con 40 mg (p.ej., con buena tolerabilidad pero sin respuesta al tratamiento en 2 ataques de 3), podrán ser tratados eficazmente con 80 mg (2 x 40 mg) en ataques de migraña posteriores (ver sección 5.1). No se debe administrar una segunda dosis de 80 mg en las siguientes 24 horas.

La dosis máxima diaria no deberá ser superior a 80 mg (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y seguridad de eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Por tanto, no se recomienda el uso de RELPAZ en ancianos.

Población pediátrica

Adolescentes (12-17 años)

No se ha establecido la eficacia de RELPAZ en adolescentes de 12 y 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Niños (6-11 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELPAZ en niños de 6 a 11 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con daño hepático

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado. Puesto que RELPAZ no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave, está contraindicado en estos pacientes.

Pacientes con daño renal

Puesto que los efectos de RELPAX sobre la presión arterial se incrementan en caso de daño renal (ver sección 4.4), se recomienda una dosis inicial de 20 mg en pacientes con daño renal leve o moderado. La dosis máxima diaria no debe exceder los 40 mg. RELPAX está contraindicado en pacientes con daño renal grave.

Forma de administración

Los comprimidos se ingerirán enteros con un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

RELPAX está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a hidrobromuro de eletriptán o a alguno de los de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- daño hepático o renal graves.
- hipertensión grave o moderadamente grave, o hipertensión leve no tratada.
- enfermedad coronaria confirmada, incluyendo cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada). Pacientes con vasoespasmos de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal), síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica.
- arritmias significativas o insuficiencia cardíaca.
- enfermedad vascular periférica.
- antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT).
- administración de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) en las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con eletriptán (ver sección 4.5).
- administración simultánea con eletriptán de otros agonistas del receptor 5-HT₁.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio de color amarillo anaranjado (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

RELPAX no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p. ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

RELPAX debe ser utilizado solamente cuando se haya establecido un diagnóstico claro de migraña. RELPAX no está indicado para el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.

RELPAX no debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas “atípicas”, p. ej. cefaleas que pueden estar relacionadas con una patología posiblemente grave (ictus, rotura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial.

Eletriptán puede asociarse a síntomas transitorios incluyendo dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta (ver sección 4.8). Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

RELPAZ no debe administrarse sin una evaluación previa en pacientes con una posible enfermedad cardíaca no diagnosticada ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p.ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, varones mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y pacientes con antecedentes familiares importantes de EC). Puede que los exámenes cardíacos no identifiquen a todos los pacientes que padecen una enfermedad cardíaca y, en casos muy raros, han aparecido alteraciones cardíacas graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente cuando se han administrado agonistas 5-HT₁. Los pacientes en los que la EC está establecida no deben ser tratados con RELPAZ (ver sección 4.3).

Los agonistas del receptor 5-HT₁ se han asociado con vasoespasmos coronarios. Se han comunicado casos raros de isquemia o infarto miocárdicos con agonistas del receptor 5-HT₁.

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante la utilización simultánea de triptanes con preparados medicinales que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Dentro del intervalo de dosis clínicas, se han observado incrementos ligeros y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o superiores. Sin embargo, en el programa de ensayos clínicos, estos incrementos no se asociaron con secuelas clínicas. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con daño renal y en ancianos. En pacientes con daño renal, el intervalo de las medias de los incrementos máximos de la presión arterial sistólica fue de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) y para la presión arterial diastólica fue de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). En ancianos, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con 13 mmHg en adultos jóvenes (placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían daño renal y que no eran ancianos.

Cefalea por sobremedicación

El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarlas. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica y discontinuar el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por sobremedicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante de eletriptán y un ISRS o IRSN está justificado clínicamente, se aconseja una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre eletriptán

En los ensayos clínicos pivotaes de eletriptán no se han notificado evidencias de interacciones con beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y

flunarizina, pero no se dispone de datos de estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos (a excepción de propranolol, véase a continuación).

El análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos ha sugerido que es improbable que los siguientes medicamentos (beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia hormonal sustitutiva a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio) tengan algún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas de eletriptán.

Eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por consiguiente, no es de esperar que exista una interacción entre eletriptán y los inhibidores de la MAO. Por tanto, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la C_{max} de eletriptán se incrementó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces respectivamente. El aumento del AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces respectivamente. Estos efectos no se consideran clínicamente significativos puesto que no hubo aumentos asociados de la presión arterial ni de los acontecimientos adversos en comparación con la administración de eletriptán sólo.

En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la C_{max} (2 y 2,7 veces) y en el AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la $t_{1/2}$ de eletriptán desde 4,6 a 7,1 horas para eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para ketoconazol (ver sección 5.2). Por tanto, RELPAX no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, p.ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En ensayos clínicos con cafeína/ergotamina oral administradas 1 y 2 horas después de eletriptán, se observaron pequeños, aunque aditivos, incrementos en la presión arterial, que son predecibles teniendo en cuenta la farmacología de ambos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda que los fármacos que contengan tanto ergotamina como derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina) no se administren en las 24 horas siguientes a la administración de eletriptán. Asimismo, deben transcurrir al menos 24 horas desde la administración de un medicamento que contenga ergotamina antes de la administración de eletriptán.

Efecto de eletriptán sobre otros medicamentos

No existe evidencia *in vitro* o *in vivo* de que las dosis clínicas (y sus concentraciones asociadas) de eletriptán sean inhibitoras o inductoras de las enzimas del citocromo P450 incluyendo las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4, por lo que se considera improbable que eletriptán cause interacciones farmacológicas de importancia clínica mediadas por estas enzimas.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y Síndrome Serotoninérgico:

Se han notificado casos de pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras la administración de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs) o Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y triptanes (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición a RELPAX en el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo

embrio/fetal, parto o desarrollo postnatal. RELPAX debería utilizarse en el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Eletriptán se excreta en la leche materna. En un estudio de 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de eletriptán en la leche materna de este grupo a lo largo de 24 horas fue del 0,02% de la dosis. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de RELPAX a mujeres en periodo de lactancia. La exposición del niño puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de RELPAX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. La migraña o el tratamiento con RELPAX pueden producir somnolencia o mareo en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que evalúen su capacidad para realizar tareas complejas, como conducir, durante los ataques de migraña y tras la administración de RELPAX.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Relpax se ha administrado en ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de Relpax 20, 40 u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareo. En los ensayos clínicos aleatorizados en los que se utilizaron dosis de 20, 40 y 80 mg, se ha mostrado una tendencia dosis-dependiente de la incidencia de acontecimientos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

En pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas en ensayos clínicos, se notificaron las siguientes reacciones adversas (con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo). Los acontecimientos se categorizan según la frecuencia como frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	faringitis y rinitis		infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia	

Trastornos psiquiátricos		pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio	labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, dolor de cabeza, mareo, hormigueo o sensación anormal, hipertonia, hipoestesia y miastenia	temblor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, alteraciones del habla, estupor y perversión del gusto	
Trastornos oculares		visión anormal, dolor ocular, fotofobia y trastorno de la lagrimación	conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	dolor de oído, acúfenos	
Trastornos cardiacos	palpitaciones y taquicardia		bradicardia
Trastornos vasculares	rubefacción	trastorno vascular periférico	shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	sensación de opresión en la garganta	disnea, trastorno respiratorio y bostezos	asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, boca seca y dispepsia	diarrea y glositis	estreñimiento, esofagitis, edema de la lengua y eructos
Trastornos hepatobiliares			hiperbilirrubinemia e incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	sudoración	erupción y prurito	trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda, mialgia	artralgia, artrosis y dolor óseo	artritis, miopatía y sacudidas musculares

Trastornos renales y urinarios		frecuencia urinaria aumentada, alteración del tracto urinario y poliuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			dolor de mama y menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, presión), escalofríos y dolor	malestar general, edema de cara, sed, edema y edema periférico	

Los acontecimientos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos acontecimientos adversos notificados con los agonistas del receptor 5-HT₁, como clase.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden ser graves, incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos cardíacos: isquemia o infarto de miocardio, arteriospasma coronario.

Trastornos gastrointestinales: al igual que ocurre con otros agonistas 5HT 1B/1D, se han notificado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Algunos pacientes han recibido dosis únicas de 120 mg sin efectos adversos significativos. Sin embargo, teniendo en cuenta la farmacología de este grupo terapéutico, podría aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves tras una sobredosis.

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar requeridas. La semivida de eliminación de eletriptán es de aproximadamente 4 horas, y por tanto, la monitorización de los pacientes y la administración de un tratamiento de apoyo general después de una sobredosis con eletriptán debe continuar durante al menos 20 horas o mientras persistan los signos y síntomas.

Se desconoce el efecto que tienen la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de eletriptán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos del receptor de serotonina (5HT₁). Código ATC: NO2C C06.

Mecanismo de acción

Eletriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B} vascular y 5-HT_{1D} neuronal. Eletriptán muestra también una elevada afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, lo cual puede contribuir a su mecanismo de acción anti-migrañoso. Eletriptán tiene una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} y 5-HT₇.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de RELPAX en el tratamiento agudo de la migraña se han evaluado en 10 ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron más de 6.000 pacientes (todos los grupos de tratamiento) a dosis de 20 a 80 mg. El alivio de la cefalea apareció a los 30 minutos tras la administración oral. Las tasas de respuesta (p. ej. reducción de la cefalea moderada o grave a ausencia de cefalea o a cefalea leve) 2 horas después de la dosis fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para placebo. RELPAX fue también eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados a la migraña, como vómitos, náuseas, fotofobia y fonofobia.

La recomendación de aumentar gradualmente la dosis hasta 80 mg procede de los estudios abiertos a largo plazo y de los estudios doble ciego a corto plazo, en los que sólo se observó una tendencia hacia una significación estadística.

RELPAX es eficaz en la migraña asociada a la menstruación. RELPAX, administrado durante la fase de aura, no ha demostrado prevenir la cefalea migrañosa y, por lo tanto, RELPAX sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea de la migraña.

En un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con daño renal, se registraron mayores aumentos de la presión arterial tras una dosis de 80 mg de RELPAX que en voluntarios sanos (ver sección 4.4). Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar una respuesta farmacodinámica específica a eletriptán en pacientes con daño renal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Eletriptán se absorbe bien y de forma rápida en el tracto gastrointestinal (al menos el 81%) tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta en hombres y mujeres es aproximadamente del 50%. La mediana de la T_{max} es de 1,5 horas tras la administración oral. Se demostró una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis clínica (20-80 mg).

El AUC y la C_{max} de eletriptán aumentaron aproximadamente un 20-30% tras su administración oral junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral durante un ataque de migraña, hubo una reducción de aproximadamente un 30% en el AUC y la T_{max} se incrementó hasta 2,8 horas.

Tras la administración de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5-7 días, la farmacocinética de eletriptán permaneció lineal y la acumulación era predecible. Con la administración múltiple de

dosis superiores (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación de eletriptán a lo largo de 7 días fue superior a lo esperado (aproximadamente un 40%).

Distribución

El volumen de distribución de eletriptán tras la administración IV es de 138 l, indicando su distribución en los tejidos. Eletriptán sólo se une moderadamente a las proteínas (aproximadamente un 85%).

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que eletriptán se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo hepático P-450. Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de eletriptán tras su administración junto con eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de CYP3A4. Los estudios *in vitro* también indican una pequeña implicación de CYP2D6 aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima.

Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de eletriptán marcado con C¹⁴. El metabolito formado por N-oxidación, no ha demostrado actividad en modelos animales *in vitro*. El metabolito formado por N-desmetilación, ha demostrado tener una actividad similar a eletriptán en modelos animales *in vitro*. No se ha identificado formalmente una tercera área de radioactividad plasmática, pero es muy probable que sea una mezcla de los metabolitos hidroxilados que también se han observado excretados en orina y heces.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo N-desmetilado son solamente del 10-20% del fármaco original y, por tanto, no es de esperar que contribuyan significativamente a la acción terapéutica de eletriptán.

Eliminación

La media del aclaramiento plasmático total de eletriptán tras su administración IV es de 36 l/h dando lugar a una semivida plasmática de 4 horas aproximadamente. La media del aclaramiento renal tras su administración oral es de 3,9 l/h aproximadamente. El aclaramiento no renal constituye aproximadamente un 90% del aclaramiento total, indicando que eletriptán se elimina principalmente por vía metabólica.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

Un metanálisis de los estudios de farmacología clínica y los datos de un análisis farmacocinético de la población incluida en los ensayos clínicos, indican que el sexo no tiene una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de eletriptán.

Ancianos (mayores de 65 años)

Aunque sin significación estadística, existe una pequeña reducción (16%) en el aclaramiento asociada con un incremento estadísticamente significativo de la semivida (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente) entre los ancianos (65-93 años) y los adultos más jóvenes.

Adolescentes (12-17 años)

La farmacocinética de eletriptán (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña tratados entre ataques, fueron similares a los observados en adultos sanos.

Niños (6-11 años)

El aclaramiento de eletriptán en niños es igual al de adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es inferior en niños, dando lugar a niveles plasmáticos más altos de lo que cabría esperar tras la administración de la misma dosis en adultos.

Pacientes con daño hepático

En sujetos con daño hepático (Child-Pugh A y B) se demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en el AUC (34%) como en la semivida. Hubo un pequeño incremento en la Cmax (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Pacientes con daño renal

Los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-89 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina 31-60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente significativa en la farmacocinética de eletriptán ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo se observaron elevaciones de la presión arterial.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Dióxido de titanio (E-171), hipromelosa, lactosa monohidrato, triacetato de glicerol y laca de aluminio de color amarillo anaranjado FCF (E-110).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blister de aluminio/Aclar/PVC opaco: No requiere condiciones especiales de conservación.

Frascos de polietileno de alta densidad: Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de blíster de aluminio/Aclar/PVC opaco conteniendo 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30 y 100 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad con cierre de seguridad para niños, de polietileno de alta densidad/polipropileno conteniendo 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel.: 91 490 99 00
Fax: 91 490 97 00

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

RELPAK 20 mg comprimidos recubiertos con película, N° Registro: 64.124
RELPAK 40 mg comprimidos recubiertos con película, N° Registro: 64.125

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/febrero/2001
Fecha de la última renovación: 12/febrero/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2014