

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relert 20 mg comprimidos revestidos por película

Relert 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Relert 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de eletriptano (sob a forma de bromidrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 23 mg de lactose e 0,036 mg de Amarelo Sunset

Relert 40 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de eletriptano (sob a forma de bromidrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 46 mg de lactose e 0,072 mg de Amarelo Sunset.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película [comprimido].

Relert 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, convexos, cor-de-laranja, marcados com “REP 20” numa das faces e “Pfizer” na outra.

Relert 40 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, convexos, cor-de-laranja, marcados com “REP 40” numa das faces e “Pfizer” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Relert é indicado no tratamento agudo da cefaleia durante uma crise de enxaqueca, com ou sem aura, em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Relert comprimidos deve ser administrado tão rapidamente quanto possível após o início da enxaqueca; no entanto, é igualmente eficaz se administrado numa fase mais tardia da crise.

Relert, quando administrado durante a fase de aura, não demonstrou prevenir a cefaleia; deste modo, Relert só deve ser administrado durante a fase de cefaleia na crise de enxaqueca.

Relert comprimidos não deve ser utilizado profilaticamente.

Adultos (18 – 65 anos de idade):

A dose inicial recomendada é de 40 mg.

No caso de recorrência da enxaqueca dentro de 24 horas: Se após uma resposta inicial ao medicamento a enxaqueca recorrer num intervalo de 24 horas, foi demonstrado que uma segunda dose igual à anterior é eficaz no tratamento da recorrência. Se for necessária uma segunda dose, a mesma não deverá ser administrada num intervalo inferior a 2 horas após a dose inicial.

No caso de não ser obtida uma resposta: Se o doente não obtiver melhorias num intervalo de 2 horas após a primeira dose de Relert, não se deve tomar uma segunda dose para a mesma crise, uma vez que os resultados dos ensaios clínicos realizados não estabeleceram, de modo adequado, eficácia com a segunda dose. Os ensaios clínicos demonstraram que os doentes que não responderam ao tratamento de uma crise de enxaqueca poderão responder ao tratamento de uma crise subsequente.

Doentes que não obtenham eficácia satisfatória após a toma adequada de 40 mg (por exemplo, tolerabilidade adequada e ausência de resposta em 2 de 3 crises) podem ser tratados eficazmente com uma dose de 80 mg (2 x 40 mg) em crises subsequentes de enxaqueca (ver secção 5.1). Não se deve tomar uma segunda dose de 80 mg nas 24 horas seguintes, à dose inicial.

A dose diária máxima não deve exceder 80 mg (ver secção 4.8).

Doentes idosos

A segurança e efetividade do eletriptano em doentes com idade superior a 65 anos não foram avaliadas de modo sistemático, devido ao pequeno número de doentes deste grupo etário nos ensaios clínicos. Deste modo a utilização de Relert em idosos não é recomendada.

População pediátrica

Adolescentes (12 - 17 anos de idade)

A eficácia de Relert em adolescentes com 12 a 17 anos de idade não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Crianças (6 - 11 anos de idade)

A segurança e eficácia de Relert em crianças com 6 a 11 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Atendendo a que Relert não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, está contraindicada a sua utilização neste grupo de doentes.

Doentes com compromisso renal

Atendendo a que os efeitos de Relert sobre a tensão arterial são amplificados no compromisso renal (ver secção 4.4), recomenda-se uma dose inicial de 20 mg em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A dose diária máxima não deve exceder 40 mg. Relert está contraindicado em doentes com compromisso renal grave.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com água.

4.3 Contraindicações

O Relert está contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade ao bromidrato de eletriptano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- compromisso renal grave ou compromisso hepático grave.
- hipertensão moderadamente grave ou grave, ou hipertensão ligeira não tratada.
- doença cardíaca coronária confirmada, incluindo doença cardíaca isquémica (angina de peito, enfarte do miocárdio prévio ou isquémia silenciosa confirmada), doentes com vasoespasma das artérias coronárias (Angina de Prinzmetal), sintomas subjetivos ou objetivos de doença cardíaca isquémica.
- arritmias significativas ou insuficiência cardíaca.
- doença vascular periférica.
- história de acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquémico transitório (AIT).

Administração de ergotamina, ou derivados da ergotamina (incluindo metisergide), nas das 24 horas anteriores ou posteriores ao tratamento com eletriptano (ver secção 4.5).

Administração concomitante de outros agonistas dos recetores 5-HT₁ com o eletriptano.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Relert não deve ser utilizado juntamente com inibidores potentes da CYP3A4, por exemplo, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inibidores da protease (ritonavir, indinavir e nelfinavir).

Relert só deve ser utilizado em casos em que exista um diagnóstico claro de enxaqueca. Relert não está indicado para o controlo da enxaqueca hemiplérgica, oftalmoplérgica ou basilar.

Relert não deve ser administrado para o tratamento de cefaleias “atípicas”, isto é, cefaleias que podem estar relacionadas com uma situação possivelmente grave (AVC, rutura de aneurisma) em que uma vasoconstrição cerebrovascular pode ser prejudicial.

Eletriptano pode estar associado a sintomas transitórios que incluem dor e aperto torácicos; esta sintomatologia pode ser intensa e envolver a garganta (ver secção 4.8). Quando se pensa que estes sintomas indicam doença cardíaca isquémica, não deve ser administrada uma dose posterior e deve ser efetuada uma avaliação adequada.

Doentes com insuficiência cardíaca

Relert não deverá ser administrado a doentes sem uma prévia avaliação em que é provável a existência de doença cardíaca não diagnosticada, ou a doentes em risco de doença arterial coronária (DC) (por exemplo, doentes com hipertensão, diabetes, fumadores ou utilizadores da terapia de substituição da nicotina, homens com idade superior a 40 anos, mulheres após a menopausa e doentes com fortes antecedentes familiares de DC). A avaliação cardíaca pode não identificar todos os doentes que têm doença cardíaca e, em casos muito raros, ocorreram acontecimentos cardíacos graves em doentes sem doença cardiovascular de base quando foram administrados agonistas 5-HT₁. Doentes com DC estabelecida não devem ser medicados com Relert (ver secção 4.3).

Os agonistas dos recetores 5-HT₁ foram associados a vasospasmo coronário. Foram relatados casos raros de isquémia ou enfarte do miocárdio com agonistas dos recetores 5-HT₁.

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes durante a utilização concomitante de triptanos e preparações à base de plantas (fitopreparações) contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*).

Dentro do intervalo terapêutico, com doses de eletriptano iguais ou superiores a 60 mg, foram observados aumentos ligeiros e transitórios na tensão arterial. No entanto, estes aumentos não foram associados a sequelas clínicas no programa de ensaios clínicos. O efeito foi mais acentuado em indivíduos com compromisso renal ou idosos. Nos indivíduos com compromisso renal o intervalo dos aumentos máximos médios da tensão arterial sistólica foi de 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) e de 14-21 mmHg (normal 4 mmHg) para a tensão arterial diastólica. Nos doentes idosos, o aumento máximo médio da tensão arterial sistólica foi 23 mmHg comparado com 13 mmHg nos adultos jovens (placebo 8 mmHg). Foram também recebidas notificações pós-comercialização, de aumentos da tensão arterial em doentes a tomar 20 mg e 40 mg de eletriptano, e em doentes sem compromisso renal e doentes não idosos.

Cefaleia por abuso de analgésicos (MOH)

A utilização prolongada de analgésicos para as cefaleias pode provocar o seu agravamento. Caso se verifique ou suspeite desta situação, deve ser obtido aconselhamento médico e o tratamento deve ser suspenso. Deve suspeitar-se de diagnóstico de MOH em doentes que têm cefaleias frequentes ou diárias apesar do (ou devido a) uso regular de medicamentos para as cefaleias.

Síndrome serotoninérgica

Foi notificada síndrome serotoninérgica (incluindo alteração do estado mental, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após o tratamento concomitante com triptanos e

inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs). Estas reações podem ser graves. Caso o tratamento concomitante com eletriptano e um ISRS ou IRSN seja clinicamente justificado, recomenda-se a observação do doente, sobretudo no início do tratamento, quando se aumenta a dose ou quando em adição a outra medicação serotoninérgica (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento também contém amarelo sunset que pode provocar reações alérgicas.

Relert 20 mg e 40 mg comprimidos contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido. Os doentes com uma dieta com baixo teor em sódio podem ser informados de que estes medicamentos são praticamente "isentos de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros fármacos sobre o eletriptano

Nos ensaios clínicos piloto do eletriptano não foi notificada evidência de interação com beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e flunarizina, mas dados provenientes de estudos formais de interação clínica com estes fármacos não estão disponíveis (para além do propranolol, ver em baixo).

A análise farmacocinética populacional de estudos clínicos sugeriu que é improvável que os seguintes fármacos (beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, terapêutica hormonal de substituição de tipo estrogénico, contraceptivos orais contendo estrogénios e bloqueadores dos canais de cálcio) tenham efeito nas propriedades farmacocinéticas do eletriptano.

O eletriptano não é um substrato da MAO. Portanto, não é esperada qualquer interação entre o eletriptano e os inibidores da MAO. Por esse motivo não foi realizado nenhum estudo formal de interação.

Em estudos clínicos com propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) e fluconazol (100 mg) a C_{max} do eletriptano aumentou 1,1 vezes, 2,2 vezes e 1,4 vezes, respetivamente. O aumento da AUC do eletriptano foi de 1,3 vezes, 2,7 vezes e de 2,0 vezes, respetivamente. Estes efeitos não são considerados clinicamente significativos, uma vez que não ocorreram aumentos da tensão arterial ou acontecimentos adversos associados, comparando com a administração de eletriptano isolada.

Em estudos clínicos com eritromicina (1000 mg) e cetoconazol (400 mg), inibidores potentes e específicos da CYP3A4, foram observados aumentos significativos da C_{max} (2 e 2,7 vezes) e da AUC (3,6 e 5,9 vezes), respetivamente, do eletriptano. Esta exposição aumentada foi associada a um aumento no t_{1/2} do eletriptano de 4,6 para 7,1 horas para a eritromicina e de 4,8 para 8,3 horas para o cetoconazol (ver secção 5.2). Deste modo, Relert não deve ser utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4, por exemplo, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inibidores da protease (ritonavir, indinavir e nelfinavir).

Em estudos clínicos com cafeína/ergotamina, administradas por via oral 1 e 2 horas após o eletriptano, foram observados aumentos, menores mas aditivos, da tensão arterial, previsíveis, com base na farmacologia dos dois fármacos. Consequentemente, recomenda-se que os medicamentos que contenham ergotamina ou compostos do mesmo tipo (por exemplo, dihidroergotamina) não sejam administrados no intervalo de 24 horas após a administração do eletriptano. Reciprocamente, o eletriptano só pode ser administrado após terem decorrido, pelo menos, 24 horas após a administração de um medicamento contendo ergotamina.

Efeito do eletriptano sobre outros fármacos

Não existe evidência *in vitro* ou *in vivo* de que as doses clínicas (e as concentrações associadas) de eletriptano inibam ou induzam as enzimas do citocromo P450 incluindo a CYP3A4, enzimas metabolizadoras de fármacos, e consequentemente considera-se que não é provável que o eletriptano provoque interações farmacológicas clinicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) /Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (IRSNs) e Síndrome Serotoninérgica:

Foram feitas notificações descrevendo doentes com sintomas compatíveis com a síndrome serotoninérgica (incluindo alterações do estado mental, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares), após o uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNs) e triptanos (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos de gravidezes expostas a Relert. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos respeitantes à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Relert só deve ser utilizado durante a gravidez quando for claramente necessário.

Amamentação

O eletriptano é excretado no leite humano materno. Num estudo com 8 mulheres a quem foi administrada uma dose única de 80 mg, a quantidade total média de eletriptano no leite materno neste grupo ao longo de 24 horas foi de 0,02% da dose. No entanto, é necessária prudência ao considerar a administração de Relert a mulheres que estejam a amamentar. A exposição do lactente pode ser minimizada evitando a amamentação nas 24 horas após o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Relert sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. A enxaqueca ou o tratamento com Relert podem provocar sonolência ou tonturas em alguns doentes. Os doentes devem ser aconselhados a avaliar a sua capacidade para realizar tarefas complexas tais como a condução durante crises de enxaqueca e após a administração de Relert.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, Relert foi administrado a mais de 5000 indivíduos, que tomaram uma ou duas doses de Relert 20 mg, 40 mg ou 80 mg. As reações adversas mais frequentes foram astenia, sonolência, náuseas e tonturas. Em estudos clínicos aleatorizados, nos quais foram utilizadas doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg, verificou-se uma tendência para que a incidência de acontecimentos adversos fosse dependente da dose.

Lista tabelar de reações adversas

As seguintes reações adversas (com uma incidência $\geq 1\%$ e superior à incidência do placebo) foram notificadas em doentes tratados com doses terapêuticas, em ensaios clínicos. Os eventos são categorizados por frequência como frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações	Faringite e rinite		Infeção do trato respiratório
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfoadenopatias
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Alterações do pensamento, agitação, confusão, despersonalização, euforia, depressão e insónias	Labilidade emocional
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, cefaleias, tonturas, formigueiro ou alterações da sensibilidade, hipertonia, hipoestesia e miastenia	Tremor, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, perturbações da fala, estupor e perversão do paladar	
Afeções oculares		Visão alterada, dor ocular, fotofobia e perturbações lacrimais	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Otalgia e acufenos	
Cardiopatias	Palpitações e taquicardia		Bradycardia
Vasculopatias	Afrontamento	Perturbações vasculares periféricas	Choque
Doenças respiratórias,	Aperto na	Dispneia,	Asma e alterações da

torácicas e do mediastino	garganta	perturbações respiratórias e bocejo	voz
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, náuseas, xerostomia, dispepsia	Diarreia e glossite	Obstipação, esofagite, edema da língua e eructações
Afeções hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia e aumento da AST
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Sudação	Erupção cutânea e prurido	Alterações da pele e urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas, mialgia	Artralgia, artrose e dor nos ossos	Artrite, miopatia e contrações musculares
Doenças renais e urinárias		Aumento da frequência urinária, perturbações do trato urinário e poliúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Dor na mama e menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor, astenia, sintomas torácicos (dor, aperto, pressão), arrepios e dor	Mal-estar geral, edema da face, sede, edema e edema periférico	

Os acontecimentos adversos frequentes observados com eletriptano são típicos de acontecimentos adversos notificados com a classe dos agonistas 5-HT₁.

Na experiência pós-comercialização, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

Doenças do sistema imunitário: reações alérgicas, algumas das quais podem ser graves, incluindo angioedema.

Doenças do sistema nervoso: síndrome serotoninérgica, casos raros de síncope, acidente cerebrovascular.

Vasculopatias: hipertensão.

Cardiopatias: isquemia miocárdica ou enfarte, arteriospasm coronário.

Doenças gastrointestinais: tal como com outros agonistas 5-HT 1B/1D, foram notificados casos raros de colite isquêmica e vômitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Indivíduos receberam doses únicas de 120 mg sem efeitos adversos significativos. No entanto, com base na farmacologia desta classe, com sobredosagem pode ocorrer hipertensão ou outros sintomas cardiovasculares mais graves.

Em caso de sobredosagem, devem ser adotadas as necessárias medidas de suporte padronizadas. O tempo de semivida de eliminação do eletriptano é de cerca de 4 horas e, conseqüentemente, a monitorização dos doentes e instauração de terapêutica geral de suporte após a sobredosagem com eletriptano deve manter-se, pelo menos, durante 20 horas, ou enquanto os sinais e sintomas persistirem.

Desconhece-se o efeito da hemodiálise ou da diálise peritoneal sobre as concentrações séricas do eletriptano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.11 – Sistema Nervoso Central. Medicamentos usados na enxaqueca. Código ATC: NO2C C06

Mecanismo de ação

O eletriptano é um agonista seletivo dos recetores vasculares 5-HT_{1B} e neuronais 5-HT_{1D}. O eletriptano também apresenta uma elevada afinidade para o recetor 5-HT_{1F}, o que pode contribuir para o mecanismo de ação anti-enxaqueca. O eletriptano tem uma afinidade moderada para os recetores recombinantes humanos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} e 5-HT₇.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Relert no tratamento agudo da enxaqueca foram avaliadas em dez ensaios controlados por placebo, envolvendo mais de 6000 doentes (todos os grupos de tratamento) em doses de 20 mg a 80 mg. O alívio da cefaleia ocorreu tão cedo como 30 minutos após a administração oral. As taxas de resposta (isto é, redução da dor moderada ou grave da

cefaleia para ausência de dor ou dor ligeira) 2 horas após a administração foram 59-77% para a dose de 80 mg, 54-65% para a dose de 40 mg, 47-54% para a dose de 20 mg e 19-40% após o placebo. Relert foi também eficaz no tratamento de sintomas associados à enxaqueca, tais como vômitos, náuseas, fotofobia e fonofobia.

A titulação da dose até 80 mg deriva de estudos abertos de longo termo e de um estudo de dupla ocultação de curta duração, em que apenas se observou uma tendência para a significância estatística.

Relert é eficaz na enxaqueca associada ao ciclo menstrual. Não foi demonstrado que Relert, se tomado durante a fase da aura, previna a cefaleia da enxaqueca, pelo que Relert só deve ser tomado durante a fase de cefaleia da enxaqueca.

Num estudo farmacocinético, não controlado com placebo, de doentes com compromisso renal, foram registadas maiores elevações na tensão arterial após uma dose de 80 mg de Relert do que com voluntários saudáveis (ver secção 4.4). Tal não pode ser explicado por quaisquer alterações farmacocinéticas e conseqüentemente poderá representar uma resposta farmacodinâmica específica ao eletriptano em doentes com compromisso renal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O eletriptano é bem e rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal (pelo menos 81%) após administração oral. A sua biodisponibilidade oral absoluta no homem e na mulher é de, aproximadamente, 50%. O t_{max} médio é de 1,5 horas após a administração oral. Foi demonstrada a existência de uma farmacocinética linear no intervalo terapêutico a utilizar na prática clínica (20-80 mg).

A AUC e a C_{max} do eletriptano foram aumentadas em aproximadamente 20-30% após a administração oral acompanhada de uma refeição com elevado teor lipídico. Após a administração oral durante uma crise de enxaqueca verificou-se uma redução da AUC de aproximadamente 30%, tendo o t_{max} aumentado para 2,8 horas.

Após a administração de doses repetidas (20 mg três vezes por dia) durante 5-7 dias, a farmacocinética do eletriptano manteve-se linear e a acumulação foi previsível. Com a administração múltipla de doses superiores (40 mg três vezes por dia e 80 mg duas vezes por dia), a acumulação do eletriptano ao fim de 7 dias foi superior ao previsto (aproximadamente 40%).

Distribuição

O volume de distribuição do eletriptano após administração IV é de 138 l, indicando distribuição tecidular. O eletriptano liga-se apenas moderadamente às proteínas (aproximadamente 85%).

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que o eletriptano é metabolizado predominantemente pela enzima CYP3A4 do citocromo hepático P450. Este facto é substanciado por concentrações plasmáticas do eletriptano aumentadas após a coadministração com eritromicina e cetoconazol, conhecidos inibidores seletivos e potentes da CYP3A4. Estudos *in vitro* também mostram um pequeno

envolvimento da CYP2D6, apesar dos estudos clínicos não indicarem qualquer evidência de polimorfismo com esta enzima.

Existem dois metabolitos circulantes maioritários identificados que contribuem significativamente para a radioatividade plasmática após a administração de eletriptano marcado com C14. O metabolito formado por N-oxidação não demonstrou atividade em modelos animais *in vitro*. O metabolito formado por N-desmetilação demonstrou ter atividade semelhante ao eletriptano em modelos animais *in vitro*. Não foi formalmente identificada uma terceira área de radioatividade no plasma, mas é muito provável que seja uma mistura de metabolitos hidroxilados que também foram observados excretados na urina e fezes.

As concentrações plasmáticas do metabolito ativo N-desmetilado são apenas 10-20% das do fármaco original, pelo que não é de esperar que contribuam significativamente para a ação terapêutica do eletriptano.

Eliminação

A depuração plasmática total média do eletriptano após a administração IV é 36 l/h com um tempo de semivida plasmático de, aproximadamente, 4 horas. A depuração renal média após a administração oral é de, aproximadamente, 3,9 l/h. A depuração não-renal estima-se como sendo, aproximadamente, 90% da depuração total, indicando que o eletriptano é eliminado predominantemente por metabolização.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Género

Uma meta-análise cruzada de estudos clínicos farmacológicos e a análise farmacocinética populacional dos dados de ensaios clínicos indicam que o género não tem influência clinicamente significativa sobre as concentrações plasmáticas do eletriptano.

Idosos (mais de 65 anos de idade)

Apesar de não ser estatisticamente significativa, existe uma pequena redução (16%) na depuração associada com um aumento estatisticamente significativo da semivida (de aproximadamente 4,4 horas para 5,7 horas) entre idosos (65-93 anos) e indivíduos adultos mais jovens.

Adolescentes (12 – 17 anos de idade)

A farmacocinética do eletriptano (40 mg e 80 mg), em doentes adolescentes com enxaqueca medicados entre as crises, foi semelhante à verificada em adultos saudáveis.

Crianças (6 – 11 anos de idade)

A depuração do eletriptano permanece inalterada em crianças em relação à dos adolescentes. No entanto, o volume de distribuição é inferior nas crianças, resultando em níveis plasmáticos mais elevados do que seria previsível após a administração da mesma dose em adultos.

Doentes com compromisso hepático

Indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh A e B) demonstraram um aumento estatisticamente significativo da AUC (34%) e da semivida. Houve um pequeno aumento da C_{max} (18%). Esta pequena alteração na exposição não é considerada clinicamente relevante.

Doentes com compromisso renal

Indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 61 – 89 ml/min), moderado (depuração da creatinina 31-60 ml/min) ou grave (depuração da creatinina <30 ml/min), não tiveram quaisquer alterações estatisticamente significativas na farmacocinética do eletriptano ou ligação do eletriptano às proteínas plasmáticas. Foram observadas elevações da tensão arterial neste grupo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose monohidratada, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Revestimento: dióxido de titânio (E171), hipromelose, lactose monohidratada, triacetato de glicerol e laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister opaco de PVC/Aclar/Alumínio: o medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos de HDPE: manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister opaco de PVC/Aclar/Alumínio contendo 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 e 100 comprimidos.

Frascos de HDPE com fecho de HDPE/PP, resistente à abertura por crianças, contendo 30 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relert 20 mg comprimidos revestidos por película

Nº registo: 3686482 – 2 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3686581 – 3 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3686680 – 4 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3686789 – 6 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3686888 – 10 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3686987 – 18 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687084 – 30 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687282 – 30 comprimidos revestidos por película, frasco de HDPE
Nº registo: 3687183 – 100 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687381 – 100 comprimidos revestidos por película, frasco de HDPE

Relert 40 mg comprimidos revestidos por película

Nº registo: 3687480 – 2 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687589 – 3 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687688 – 4 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687787 – 6 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687886 – 10 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3687985 – 18 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3688082 – 30 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3688280 – 30 comprimidos revestidos por película, frasco de HDPE
Nº registo: 3688181 – 100 comprimidos revestidos por película, blister de PVC/Aclar/Alumínio
Nº registo: 3688389 – 100 comprimidos revestidos por película, frasco de HDPE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da Primeira autorização: 10 de agosto de 2001
Data da última renovação: 19 de março de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de janeiro de 2021