

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Relpax®
Eletriptán
Tabletas
40 mg, 80 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Relpax®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Eletriptán

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta		
Cada tableta contiene:		
<i>Bromhidrato de eletriptán equivalente a</i>	40 mg	80 mg
<i>de eletriptán</i>		
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Eletriptán se absorbe rápido y bien en el tracto gastrointestinal (por lo menos 81%) después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta entre hombres y mujeres es de aproximadamente 50%. El $T_{m\acute{a}x}$ promedio se presenta aproximadamente 1.5 horas después de la dosis oral. Se demostró farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis clínica (20-80 mg).

El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del eletriptán aumentaron en aproximadamente 20-30% luego de la administración oral con una comida alta en grasa. Luego de la administración oral durante un ataque de migraña, se presentó una reducción de aproximadamente 30% en el ABC y el $T_{m\acute{a}x}$ aumentó a 2,8 horas.

Luego de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5-7 días, la farmacocinética del eletriptán siguió siendo lineal y la acumulación fue predecible. Con la administración de múltiples dosis más altas (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación del fármaco durante 7 días fue mayor de la predicha (aproximadamente 40%).

Distribución

El volumen de distribución del eletriptán luego de la administración intravenosa es de 138 L, lo cual indica una distribución en los tejidos. El eletriptán sólo se une moderadamente a las proteínas del plasma (aproximadamente 85%).

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que el eletriptán es metabolizado principalmente por la enzima hepática del citocromo P-450 CYP3A4. Este hallazgo está sustentado por el aumento de las concentraciones plasmáticas del eletriptán luego de su administración conjunta con eritromicina, un potente y selectivo inhibidor de CYP3A4. Los estudios *in vitro* también indican una pequeña participación de la CYP2D6 aunque los estudios clínicos indican que no hay un efecto clínicamente relevante del polimorfismo de CYP2D6 sobre la farmacocinética del eletriptán.

Se han identificado dos metabolitos circulantes principales que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática luego de la administración de eletriptán marcado con ¹⁴C. El metabolito formado por N-oxidación no ha demostrado actividad en modelos animales *in vitro*. Se ha demostrado que el metabolito formado por N-desmetilación tiene actividad similar a la del eletriptán en modelos animales *in vitro*. No se ha demostrado formalmente una tercera área de radioactividad en el plasma, pero lo más probable es que sea una mezcla de metabolitos hidroxilados que también se ha observado que se excretan en la orina y las heces.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo N-desmetilado son de tan sólo 10-20% de las del fármaco primario y por ello no es de esperar que contribuyan significativamente a la acción terapéutica del eletriptán.

Eliminación

La media de la depuración plasmática total de eletriptán luego de la administración intravenosa es de 36 L/h con una vida media plasmática resultante de aproximadamente 4 horas. La media de la depuración renal luego de la administración oral es de aproximadamente 3,9 L/h. La depuración no renal da cuenta de aproximadamente 90% de la depuración total, lo cual indica que el eletriptán se elimina principalmente mediante el metabolismo.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Género

Un meta-análisis a través de estudios de farmacología clínica y un análisis de la farmacocinética poblacional de los datos de estudios clínicos indica que el género no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas del eletriptán.

Ancianos (mayores de 65 años de edad)

Aunque no es estadísticamente significativa, hay una pequeña reducción (16%) en la depuración asociada con un aumento estadísticamente significativo de la vida media (de aproximadamente 4,4 horas a 5,7 horas) entre los ancianos (65-93 años) y los sujetos adultos más jóvenes.

Adolescentes (12-17 años de edad)

La farmacocinética del eletriptán (40 mg y 80 mg) en casos de migraña en pacientes adolescentes que recibieron dosis entre ataques fue similar a la observada en adultos sanos.

Niños (7-11 años de edad)

La depuración de eletriptán no cambia en los niños comparados con los adolescentes. No obstante, el volumen de distribución es más bajo en los niños lo cual da lugar a niveles plasmáticos de los que son de esperar luego de la misma dosis en adultos.

Insuficiencia hepática

Los sujetos con deterioro de la función hepática (Child-Pugh A y B) demostraron un aumento estadísticamente significativo tanto del ABC (34%) como de la vida media. Hubo un pequeño incremento en la $C_{máx}$ (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

Los sujetos con deterioro leve (depuración de creatinina 61-89 mL/min), moderado (depuración de creatinina 31-60 mL/min) o grave (depuración de creatinina <30 mL/min) de la función renal no tuvieron alteraciones estadísticamente significativas de la farmacocinética del eletriptán o de la unión a las proteínas plasmáticas.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonista selectivo de la serotonina (5-HT₁), Código ACT N02CC.

Mecanismo de acción

El eletriptán es un agonista potente y selectivo en los receptores vasculares 5-HT_{1B} y neuronales 5-HT_{1D}. El eletriptán también exhibe gran afinidad por el receptor 5-HT_{1F}, lo cual puede contribuir a su mecanismo de acción contra la migraña. El eletriptán tiene una modesta afinidad por los receptores humanos recombinantes 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} y 5-HT₇.

En estudios en animales el eletriptán muestra mayor selectividad por el lecho vascular carotideo en oposición a los lechos vasculares coronario y femoral comparado con el sumatriptán. Además, se ha demostrado que el eletriptán inhibe la inflamación neurogénica de la duramadre de los animales. Tanto la capacidad del eletriptán de producir vasoconstricción en los vasos sanguíneos intracraneales como su acción inhibitoria sobre la inflamación neurogénica pueden contribuir a su eficacia contra la migraña en la especie humana.

Información adicional sobre los estudios clínicos

La eficacia y la seguridad de eletriptán en el tratamiento agudo de la migraña han sido evaluadas en más de 5000 pacientes.

En estudios clínicos controlados, los pacientes tratados con eletriptán tuvieron tasas de respuesta significativamente más altas ya desde los 30 minutos siguientes a la dosificación oral comparados con los que recibieron placebo. Se observa un aumento de la eficacia a la 1 y 2 horas.

La respuesta de la cefalea 2 horas después de la dosificación fue significativamente más alta que la del placebo con todas las dosis, oscilando en estudios individuales entre 59-77% (80 mg), 54-65% (40 mg), 47-54% (20 mg) y 19-40% (placebo).

El eletriptán también fue eficaz en el tratamiento de los síntomas asociados de la migraña como vómito, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Los pacientes que respondieron al eletriptán tuvieron bajas tasas de recurrencia. La tasa de recurrencia disminuyó de forma relacionada con la dosis. Los pacientes que experimentaron recurrencia en los estudios de fase II/III en adultos fueron 35,5%, 28,2%, 23,2% y 20,6% para placebo, y para las dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente.

Se ha demostrado que el eletriptán es efectivo en el tratamiento de la recurrencia de la cefalea migrañosa.

El eletriptán siempre es efectivo en la migraña con o sin aura y en la migraña asociada con el ciclo menstrual. Si el eletriptán se toma durante la fase del aura, no se ha demostrado que prevenga la

cefalea migrañosa y por ello el eletriptán sólo se deberá tomar durante la fase de cefalea de la migraña.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bromhidrato de eletriptán o a cualquiera de los excipientes.

Deterioro grave de la función hepática.

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 1 (5-HT₁), las siguientes contraindicaciones se basan en las propiedades farmacodinámicas del eletriptán:

Pacientes con hipertensión no controlada.

Pacientes con enfermedad coronaria confirmada, incluida la cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedente de infarto de miocardio o isquemia silenciosa confirmada)

Pacientes con vasoespasmio de arterias coronarias, síntomas subjetivos u objetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal.

Pacientes con enfermedad vascular periférica.

Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Administración de ergotamina, o derivados de la ergotamina (incluido el metisergide) dentro de las 24 horas antes o después del tratamiento con eletriptán (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Administración concomitante de otros agonistas del receptor de 5-HT₁.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Síndrome serotoninérgico – La administración conjunta de eletriptán con otros fármacos que tienen actividad serotoninérgica, como los ISRS e IRSN, deberá realizarse con precaución debido a los informes sobre la aparición del síndrome serotoninérgico en casos aislados con el uso concomitante de un triptán con otros fármacos serotoninérgicos (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género** – Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

No se recomienda el uso del eletriptán con inhibidores potentes del CYP3A4, por ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir) (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, el eletriptán sólo se deberá usar cuando se ha establecido un diagnóstico claro de migraña. El eletriptán no está indicado para el manejo de la cefalea hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, no se deberá dar eletriptán para el tratamiento de cefaleas 'atípicas', es decir, aquellas que pueden estar relacionadas con un padecimiento potencialmente serio (ACV, ruptura de aneurisma) en las cuales la vasoconstricción cerebrovascular puede resultar nociva.

Se recomienda hacer una evaluación cardiovascular previa al comienzo del tratamiento con eletriptán en pacientes en quienes la enfermedad cardiovascular es probable o en pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular (Ver sección **Contraindicaciones**).

El uso del eletriptán no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, no se recomienda el uso del fármaco en estos pacientes.

Dentro del intervalo clínico de dosificación se han observado aumentos leves y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o más. El efecto fue más pronunciado en sujetos con deterioro de la función renal y en ancianos. En un estudio de farmacología clínica, se administró una dosis oral única de 80 mg a sujetos normales (n=6) y a sujetos con grados severo (n=5), moderado (n=5) y leve (n=6) de deterioro renal. El aumento máximo a partir de la línea de referencia en sujetos con deterioro renal osciló entre 14 y 17 mmHg para la presión sanguínea sistólica o 14 a 21 mmHg para la presión sanguínea diastólica y fue mayor que la observada en los sujetos normales (3 - 4 mmHg).

El uso excesivo de cualquier medicamento contra la migraña puede llevar a cefaleas crónicas diarias. El uso excesivo de los triptanos se ha reportado principalmente en pacientes con cefalea crónica diaria.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

La migraña o el tratamiento con algunos agonistas del receptor de 5-HT₁, incluido el eletriptán, pueden causar somnolencia o mareo en algunos pacientes. Por ello, se recomienda tener precaución en los pacientes que llevan a cabo tareas que necesitan destreza (p.ej., conducir vehículos u operar maquinaria) durante el ataque de migraña y la posterior administración del eletriptán.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del eletriptán en mujeres embarazadas. No hay evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. La administración de eletriptán sólo se considerará si el beneficio esperado para la madre supera a cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Eletriptán se excreta por la leche materna humana. En un estudio con 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad media total de eletriptán en la leche materna después de 24 horas en este grupo fue de 0,02% de la dosis. No obstante, se deberá tener precaución si se considera la administración de eletriptán a mujeres que están amamantando. La exposición del bebé se puede minimizar evitando la lactancia en las 24 horas que siguen al tratamiento.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Efectos indeseables

Se ha administrado eletriptán en estudios clínicos a más de 5000 pacientes. El eletriptán en general es bien tolerado. Las reacciones adversas fueron por lo general transitorias y de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente sin tratamiento adicional. La incidencia y la gravedad de los eventos adversos observados en pacientes que tomaron dos dosis de la misma potencia para tratar un mismo ataque fueron similares a los observados en pacientes que sólo tomaron una dosis.

Las siguientes reacciones adversas (con una incidencia $\geq 1\%$ y más alta que con placebo) fueron informadas en pacientes tratados con dosis terapéuticas en estudios clínicos:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Mareo, cefalea, hipertonía, hipoestesia, miastenia, parestesia, somnolencia.

Trastornos del oído y el laberinto:

Frecuente: Vértigo.

Trastornos cardiacos:

Frecuente: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuente: Sensación de calor o ruborización.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Frecuente: Faringitis, sensación de opresión en la garganta.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Dolor abdominal, boca seca, dispepsia, náuseas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: Sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido cartilaginoso y del hueso:

Frecuente: Dolor de espalda, mialgia.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración:

Frecuente: Astenia, síntomas torácicos (dolor, opresión, presión), escalofríos, dolor.

Los eventos adversos frecuentes vistos con eletriptán son típicos de los eventos adversos informados con la clase de agonistas 5-HT₁.

En la experiencia posterior al mercadeo se han informado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción alérgica, algunas de las cuales pueden ser serias, incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: Raros casos de síncope.

Trastornos vasculares: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales: Vómito, raros casos de colitis isquémica.

Trastornos cardiacos: isquemia miocárdica o infarto, vasoespasmo de arteria coronaria.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito, erupción, urticaria.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efecto de otros productos medicinales sobre el eletriptán

En los estudios clínicos pivote del eletriptán no se obtuvieron evidencias de interacción con betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y flunarizina pero no se dispone de datos de estudios formales de interacción clínica con estos productos medicinales (diferentes del propranolol, ver más adelante; ver parte Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

Los análisis de la farmacocinética poblacional de los estudios clínicos ha sugerido que es poco probable que los siguientes productos medicinales (betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contienen estrógenos y bloqueadores de los canales del calcio) tengan un efecto sobre las propiedades farmacocinéticas del eletriptán (Ver parte Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

El eletriptán no es sustrato de la oxidasa de las monoaminas (MAO). No es de esperar que exista una interacción farmacocinética entre el eletriptán y los inhibidores de la MAO, razón por la cual no se ha emprendido un estudio formal de interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la $C_{máx}$ del eletriptán se aumentó 1.1 veces, 2.2 veces y 1.4 veces, respectivamente. El aumento del ABC del eletriptán fue de 1.3 veces, 2.7 veces y 2.0 veces, respectivamente. No se considera que estos efectos tengan significancia clínica, ya que no hubo aumentos asociados en la presión arterial o eventos adversos en comparación con la administración del eletriptán solo.

En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores potentes y específicos de CYP3A4, se observaron aumentos significativos de la $C_{máx}$ (2 y 2,7 veces) y del ABC (3.6 y 5.9 veces) del eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un aumento del t_{1/2} del eletriptán de 4.6 a 7.1 horas con eritromicina y de 4.8 a 8.3 horas con ketoconazol (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). En consecuencia, no se deberá usar el eletriptán en conjunto con inhibidores potentes del CYP3A4, como, por ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En estudios clínicos en los cuales se administró cafeína/ergotamina oral 1 y 2 horas después del eletriptán, se observaron aumentos menores pero aditivos de la presión arterial que es predecible que se basen en la farmacología de los dos compuestos. Por tanto, se recomienda no tomar medicamentos que contienen ergotamina o derivados del ergot (p.ej., dihidroergotamina) dentro de las 24 horas siguientes a la administración del eletriptán. Por el contrario, deben pasar por lo menos 24 horas después de la administración de una preparación que contiene ergotamina antes de dar el eletriptán.

Efecto del eletriptán sobre otros productos medicinales.

No hay evidencias *in vitro* o *in vivo* de que las dosis clínicas de eletriptán inhiban o induzcan a las enzimas del citocromo P450, incluidas las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4. Por tanto, se considera que es poco probable que el eletriptán cause interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Interacción con fármacos serotoninérgicos activos

La administración conjunta de agonistas de la 5-HT, incluido el eletriptán, con fármacos que tienen actividad serotoninérgica, como los ISRS e IRSN, puede elevar el riesgo de que sobrevenga el síndrome serotoninérgico. Si el tratamiento concomitante con eletriptán y un fármaco serotoninérgico activo está clínicamente justificado, se recomienda tener precaución. El paciente debe someterse a observación cuidadosa sobre todo durante el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis de cualquiera de los fármacos (Ver sección **Precauciones generales**).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado a la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para los seres humanos con base en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de eletriptán se deben tomar lo más pronto posible después del comienzo de la cefalea migrañosa pero también son efectivas si se toman más adelante.

Las tabletas de eletriptán no se deben usar de forma profiláctica.

Las tabletas se deben tragar completas con agua.

Adultos (18-65 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

Si la cefalea regresa dentro de las siguientes 24 horas: Si después de una respuesta inicial la cefalea migrañosa ocurre dentro de las siguientes 24 horas, se ha demostrado que una dosis adicional de la misma potencia de eletriptán es eficaz para tratar la recurrencia. Si se necesita una segunda dosis, deberá ser tomada dentro de las 2 horas siguientes a la dosis inicial.

Si no se obtiene respuesta: Si un paciente no obtiene respuesta de su cefalea con la primera dosis de eletriptán dentro de las siguientes 2 horas, no deberá tomar una segunda dosis para el mismo ataque ya que los estudios clínicos no han establecido adecuadamente la eficacia de la segunda dosis. Los estudios clínicos demuestran que la mayoría de los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque responderá al tratamiento de un ataque subsiguiente.

Los pacientes que no perciben una eficacia satisfactoria con 40 mg pueden ser tratados eficazmente con 80 mg en un ataque subsiguiente de migraña.

La máxima dosis diaria no debe superar los 160 mg.

Ancianos (más de 65 años de edad)

No se han evaluado de forma sistemática la seguridad y la eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad debido al reducido número de tales pacientes en los estudios clínicos. Los efectos sobre la presión arterial pueden ser más marcados en esta población que en adultos más jóvenes (Ver sección **Precauciones generales**).

Adolescentes (12-17 años de edad)

En un estudio clínico en adolescentes se observó una alta tasa de respuesta al placebo. La eficacia de eletriptán no ha sido establecida en esta población y por tanto su uso no se recomienda en este grupo de edad.

Niños (6-11 años de edad)

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del eletriptán en niños. Por tanto, no se recomienda el uso del eletriptán en este grupo de edad (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Deterioro de la función hepática

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática. Como el eletriptán no ha sido estudiado en pacientes con deterioro grave de la función hepática, está contraindicado en estos pacientes.

Deterioro de la función renal

Dado que los efectos del eletriptán sobre la presión arterial están amplificados en pacientes con deterioro de la función renal (Ver sección **Precauciones generales**), las dosis mayores de 40 mg deberán ser usadas con precaución.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Los sujetos han recibido dosis únicas de 120 mg sin percibir efectos adversos significativos. Sin embargo, la sobredosis podría causar hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más serios.

En los casos de sobredosis se deberán adoptar las medidas estándar de soporte que se requieran. La vida media de eliminación del eletriptán es de cerca de 4 horas, y por ello la vigilancia de los pacientes y la prestación de la terapia general de soporte deberán continuar durante por lo menos 20 horas después de la sobredosis con eletriptán o mientras persistan los signos y síntomas.

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

15. PRESENTACIONES

Caja con 2 tabletas de 40 mg.

Caja con 2 tabletas de 80 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo y lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en insuficiencia hepática severa.

Su venta requiere receta médica

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 050M2000 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 123300415D0011
Fecha de aprobación: 13 de Mayo de 2014

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	17Sep13
Médico que revisó y aprobó:	Martha Eugenia Pastrana
Fecha de Aprobación:	07Oct13
Referencia:	CDS 11 (07Ago13)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización del CDS en los rubros Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Relpax®
Eletriptán
Tabletas
40 mg, 80 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Relpax®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Eletriptán

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta		
Cada tableta contiene:		
<i>Bromhidrato de eletriptán equivalente a</i>	40 mg	80 mg
<i>de eletriptán</i>		
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bromhidrato de eletriptán o a cualquiera de los excipientes.

Deterioro grave de la función hepática.

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 1 (5-HT₁), las siguientes contraindicaciones se basan en las propiedades farmacodinámicas del eletriptán:

Pacientes con hipertensión no controlada.

Pacientes con enfermedad coronaria confirmada, incluida la cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedente de infarto de miocardio o isquemia silenciosa confirmada)

Pacientes con vasoespasmio de arterias coronarias, síntomas subjetivos u objetivos de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal.

Pacientes con enfermedad vascular periférica.

Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Administración de ergotamina, o derivados de la ergotamina (incluido el metisergide) dentro de las 24 horas antes o después del tratamiento con eletriptán (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Administración concomitante de otros agonistas del receptor de 5-HT₁.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Síndrome serotoninérgico – La administración conjunta de eletriptán con otros fármacos que tienen actividad serotoninérgica, como los ISRS e IRSN, deberá realizarse con precaución debido a los informes sobre la aparición del síndrome serotoninérgico en casos aislados con el uso concomitante de un triptán con otros fármacos serotoninérgicos (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género** – Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

No se recomienda el uso del eletriptán con inhibidores potentes del CYP3A4, por ej. ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir) (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, el eletriptán sólo se deberá usar cuando se ha establecido un diagnóstico claro de migraña. El eletriptán no está indicado para el manejo de la cefalea hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.

Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, no se deberá dar eletriptán para el tratamiento de cefaleas 'atípicas', es decir, aquellas que pueden estar relacionadas con un padecimiento potencialmente serio (ACV, ruptura de aneurisma) en las cuales la vasoconstricción cerebrovascular puede resultar nociva.

Se recomienda hacer una evaluación cardiovascular previa al comienzo del tratamiento con eletriptán en pacientes en quienes la enfermedad cardiovascular es probable o en pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular (Ver sección **Contraindicaciones**).

El uso del eletriptán no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Igual que sucede con otros agonistas del receptor de 5-HT₁, no se recomienda el uso del fármaco en estos pacientes.

Dentro del intervalo clínico de dosificación se han observado aumentos leves y transitorios de la presión arterial con dosis de eletriptán de 60 mg o más. El efecto fue más pronunciado en sujetos con deterioro de la función renal y en ancianos. En un estudio de farmacología clínica, se administró una dosis oral única de 80 mg a sujetos normales (n=6) y a sujetos con grados severo (n=5), moderado (n=5) y leve (n=6) de deterioro renal. El aumento máximo a partir de la línea de referencia en sujetos con deterioro renal osciló entre 14 y 17 mmHg para la presión sanguínea sistólica o 14 a 21 mmHg para la presión sanguínea diastólica y fue mayor que la observada en los sujetos normales (3 - 4 mmHg).

El uso excesivo de cualquier medicamento contra la migraña puede llevar a cefaleas crónicas diarias. El uso excesivo de los triptanos se ha reportado principalmente en pacientes con cefalea crónica diaria.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

La migraña o el tratamiento con algunos agonistas del receptor de 5-HT₁, incluido el eletriptán, pueden causar somnolencia o mareo en algunos pacientes. Por ello, se recomienda tener precaución en los pacientes que llevan a cabo tareas que necesitan destreza (p.ej., conducir vehículos u operar maquinaria) durante el ataque de migraña y la posterior administración del eletriptán.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del eletriptán en mujeres embarazadas. No hay evidencia de teratogenicidad en los estudios en animales. La administración de eletriptán sólo se considerará si el beneficio esperado para la madre supera a cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Eletriptán se excreta por la leche materna humana. En un estudio con 8 mujeres que recibieron una dosis única de 80 mg, la cantidad media total de eletriptán en la leche materna después de 24 horas en este grupo fue de 0,02% de la dosis. No obstante, se deberá tener precaución si se considera la administración de eletriptán a mujeres que están amamantando. La exposición del bebé se puede minimizar evitando la lactancia en las 24 horas que siguen al tratamiento.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Efectos indeseables

Se ha administrado eletriptán en estudios clínicos a más de 5000 pacientes. El eletriptán en general es bien tolerado. Las reacciones adversas fueron por lo general transitorias y de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente sin tratamiento adicional. La incidencia y la gravedad de los eventos adversos observados en pacientes que tomaron dos dosis de la misma potencia para tratar un mismo ataque fueron similares a los observados en pacientes que sólo tomaron una dosis.

Las siguientes reacciones adversas (con una incidencia $\geq 1\%$ y más alta que con placebo) fueron informadas en pacientes tratados con dosis terapéuticas en estudios clínicos:

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: Mareo, cefalea, hipertonía, hipoestesia, miastenia, parestesia, somnolencia.

Trastornos del oído y el laberinto:

Frecuente: Vértigo.

Trastornos cardiacos:

Frecuente: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuente: Sensación de calor o ruborización.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Frecuente: Faringitis, sensación de opresión en la garganta.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Dolor abdominal, boca seca, dispepsia, náuseas.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: Sudoración.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido cartilaginoso y del hueso:
Frecuente: Dolor de espalda, mialgia.

Trastornos generales y problemas del sitio de administración:
Frecuente: Astenia, síntomas torácicos (dolor, opresión, presión), escalofríos, dolor.

Los eventos adversos frecuentes vistos con eletriptán son típicos de los eventos adversos informados con la clase de agonistas 5-HT₁.

En la experiencia posterior al mercadeo se han informado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción alérgica, algunas de las cuales pueden ser serias, incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: Raros casos de síncope.

Trastornos vasculares: Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales: Vómito, raros casos de colitis isquémica.

Trastornos cardiacos: isquemia miocárdica o infarto, vasoespasma de arteria coronaria.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito, erupción, urticaria.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efecto de otros productos medicinales sobre el eletriptán

En los estudios clínicos pivote del eletriptán no se obtuvieron evidencias de interacción con betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y flunarizina pero no se dispone de datos de estudios formales de interacción clínica con estos productos medicinales (diferentes del propranolol, ver más adelante; ver parte Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

Los análisis de la farmacocinética poblacional de los estudios clínicos ha sugerido que es poco probable que los siguientes productos medicinales (betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos, anticonceptivos orales que contienen estrógenos y bloqueadores de los canales del calcio) tengan un efecto sobre las propiedades farmacocinéticas del eletriptán (Ver parte Interacción con fármacos serotoninérgicos activos).

El eletriptán no es sustrato de la oxidasa de las monoaminas (MAO). No es de esperar que exista una interacción farmacocinética entre el eletriptán y los inhibidores de la MAO, razón por la cual no se ha emprendido un estudio formal de interacción.

En estudios clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la C_{máx} del eletriptán se aumentó 1.1 veces, 2.2 veces y 1.4 veces, respectivamente. El aumento del ABC del eletriptán fue de 1.3 veces, 2.7 veces y 2.0 veces, respectivamente. No se considera que estos efectos tengan significancia clínica, ya que no hubo aumentos asociados en la presión arterial o eventos adversos en comparación con la administración del eletriptán solo.

En estudios clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores potentes y específicos de CYP3A4, se observaron aumentos significativos de la $C_{m\acute{a}x}$ (2 y 2,7 veces) y del ABC (3.6 y 5.9 veces) del eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un aumento del t1/2 del eletriptán de 4.6 a 7.1 horas con eritromicina y de 4.8 a 8.3 horas con ketoconazol (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). En consecuencia, no se deberá usar el eletriptán en conjunto con inhibidores potentes del CYP3A4, como, por ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En estudios clínicos en los cuales se administró cafeína/ergotamina oral 1 y 2 horas después del eletriptán, se observaron aumentos menores pero aditivos de la presión arterial que es predecible que se basen en la farmacología de los dos compuestos. Por tanto, se recomienda no tomar medicamentos que contienen ergotamina o derivados del ergot (p.ej., dihidroergotamina) dentro de las 24 horas siguientes a la administración del eletriptán. Por el contrario, deben pasar por lo menos 24 horas después de la administración de una preparación que contiene ergotamina antes de dar el eletriptán.

Efecto del eletriptán sobre otros productos medicinales.

No hay evidencias *in vitro* o *in vivo* de que las dosis clínicas de eletriptán inhiban o induzcan a las enzimas del citocromo P450, incluidas las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4. Por tanto, se considera que es poco probable que el eletriptán cause interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Interacción con fármacos serotoninérgicos activos

La administración conjunta de agonistas de la 5-HT, incluido el eletriptán, con fármacos que tienen actividad serotoninérgica, como los ISRS e IRSN, puede elevar el riesgo de que sobrevenga el síndrome serotoninérgico. Si el tratamiento concomitante con eletriptán y un fármaco serotoninérgico activo está clínicamente justificado, se recomienda tener precaución. El paciente debe someterse a observación cuidadosa sobre todo durante el inicio del tratamiento o al aumentar la dosis de cualquiera de los fármacos (Ver sección **Precauciones generales**).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para los seres humanos con base en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de eletriptán se deben tomar lo más pronto posible después del comienzo de la cefalea migrañosa pero también son efectivas si se toman más adelante.

Las tabletas de eletriptán no se deben usar de forma profiláctica.

Las tabletas se deben tragar completas con agua.

Adultos (18-65 años de edad)

La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

Si la cefalea regresa dentro de las siguientes 24 horas: Si después de una respuesta inicial la cefalea migrañosa recurre dentro de las siguientes 24 horas, se ha demostrado que una dosis adicional de la misma potencia de eletriptán es eficaz para tratar la recurrencia. Si se necesita una segunda dosis, deberá ser tomada dentro de las 2 horas siguientes a la dosis inicial.

Si no se obtiene respuesta: Si un paciente no obtiene respuesta de su cefalea con la primera dosis de eletriptán dentro de las siguientes 2 horas, no deberá tomar una segunda dosis para el mismo ataque ya que los estudios clínicos no han establecido adecuadamente la eficacia de la segunda dosis. Los estudios clínicos demuestran que la mayoría de los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque responderá al tratamiento de un ataque subsiguiente.

Los pacientes que no perciben una eficacia satisfactoria con 40 mg pueden ser tratados eficazmente con 80 mg en un ataque subsiguiente de migraña.

La máxima dosis diaria no debe superar los 160 mg.

Ancianos (más de 65 años de edad)

No se han evaluado de forma sistemática la seguridad y la eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad debido al reducido número de tales pacientes en los estudios clínicos. Los efectos sobre la presión arterial pueden ser más marcados en esta población que en adultos más jóvenes (Ver sección **Precauciones generales**).

Adolescentes (12-17 años de edad)

En un estudio clínico en adolescentes se observó una alta tasa de respuesta al placebo. La eficacia de eletriptán no ha sido establecida en esta población y por tanto no se recomienda en este grupo de edad.

Niños (6-11 años de edad)

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del eletriptán en niños. Por tanto, no se recomienda el uso del eletriptán en este grupo de edad (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Deterioro de la función hepática

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática. Como el eletriptán no ha sido estudiado en pacientes con deterioro grave de la función hepática, está contraindicado en estos pacientes.

Deterioro de la función renal

Dado que los efectos del eletriptán sobre la presión arterial están amplificados en pacientes con deterioro de la función renal (Ver sección **Precauciones generales**), las dosis mayores de 40 mg deberán ser usadas con precaución.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Los sujetos han recibido dosis únicas de 120 mg sin percibir efectos adversos significativos. Sin embargo, la sobredosis podría causar hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más serios.

En los casos de sobredosis se deberán adoptar las medidas estándar de soporte que se requieran. La vida media de eliminación del eletriptán es de cerca de 4 horas, y por ello la vigilancia de los pacientes y la prestación de la terapia general de soporte deberán continuar durante por lo menos 20 horas después de la sobredosis con eletriptán o mientras persistan los signos y síntomas.

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

13. PRESENTACIONES

Caja con 2 tabletas de 40 mg.
Caja con 2 tabletas de 80 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use en el embarazo y lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre en insuficiencia hepática severa.
Su venta requiere receta médica
Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 050M2000 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 123300415D0011
Fecha de aprobación: 13 de Mayo de 2014

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	17Sep13
Médico que revisó y aprobó:	Martha Eugenia Pastrana
Fecha de Aprobación:	07Oct13
Referencia:	CDS 11 (07Ago13)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización del CDS en los rubros Contraindicaciones y Reacciones secundarias y adversas.