KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
RELPAX 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eletriptan hidrobromür (40 mg eletriptana eşdeğer)	48.485 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat	46 mg
Sunset sarısı aluminyum lak (E110)	0.08 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Yuvarlak, konveks, bir yüzünde 'Pfizer', bir yüzünde "REP40" yazan portakal renkli tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Auralı veya aurasız migrenin baş ağrısı fazının akut tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
RELPAX, migren ağrılarının başlangıcında mümkün olduğu kadar çabuk alınmalıdır, fakat migren atağı süresince daha sonraki bir dönemde alındığında da etkili olur.

Aura fazında alındığında RELPAX'ın migren ağrısını önlediği gösterilmemiştir, dolayısıyla RELPAX sadece migrenin baş ağrısı fazında alınmalıdır.

RELPAX profilaktik amaçla kullanılmamalıdır.

Yetişkinler (18-65 yaş):

Tavsiye edilen başlangıç dozu 40 mg'dır.

Başağrısı 24 saat içerisinde yeniden başlarsa: Eğer başlangıç dozuna cevap oluştuktan sonra başağrısı 24 saat içerisinde yeniden ortaya çıkarsa, aynı güçte ek bir doz eletriptan alınmasının nüks tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Eğer ikinci bir doza ihtiyaç duyuluyorsa, bu doz ilk dozun alımını takip eden 2 saat içerisinde alınmamalıdır.

Eğer cevap alınamazsa: İlk dozun alımını takiben 2 saat içerisinde hasta bir cevap alamıyorsa, aynı atak için ikinci bir doz alınmamalıdır. Çünkü klinik araştırmalar bu ikinci dozun etkinliğini yeterli olarak belirlememektedir. Klinik araştırmalar, bir atağın tedavisine yanıt vermeyen hastaların müteakip atağın tedavisine cevap verebileceğini göstermiştir.

40 mg doz ile yapılan uygulamada yeterli etki alınamayan hastalar (örneğin iyi tolerabilite ve 3 ataktan 2'sine yanıt alınamama), müteakip migren atağında 80 mg'lık doz ile etkin bir şekilde tedavi edilebilirler (Bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikler). 24 saat içerisinde ikinci bir 80 mg doz alınmamalıdır.

Maksimum günlük doz 80 mg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:
Tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek bozukluğunda eletriptanın kan basıncı üzerine olan etkisi arttığı için (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), hafif ve orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda 20 mg'lık başlangıç dozu önerilir. Maksimum günlük doz 40 mg'ı geçmemelidir. Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda RELPAX kontrendikedir

Karaciğer yetmezliği: Hafif veya orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez. RELPAX ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda denenmediği için bu tip hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Gelişme ve büyüme çağındaki çocuklarda (12-17 yaş): RELPAX'ın bu popülasyondaki etkinliği belirtilmemiştir ve dolayısı ile bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmez.

Çocuklar (6-11 yaş): Çocuklarda RELPAX'ın emniyeti ve etkinliği değerlendirilmemiştir. Dolayısı ile bu yaş grubunda RELPAX'ın kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Farmakokinetik Özellikler).

Geriyatrik popülasyon: Klinik çalışmalarda 65 yaş üzeri hastaların sayısının az olması nedeniyle, bu hastalarda RELPAX'ın etkinlik ve emniyeti sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla yaşlı hastalarda RELPAX kullanımı tavsiye edilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Eletriptan hidrobromüre ve preparatın bileşiminde bulunan diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılığı olanlar,

- Ciddi karaciğer bozukluğu veya ciddi böbrek bozukluğu olan hastalar.
- Diğer 5-hidroksitriptamin tip 1 ($5\text{-}HT_1$) reseptör agonistlerinde olduğu gibi, aşağıdaki kontrendikasyonlar bu ilaçların farmakodinamik özelliklerine bağlıdır:
- Orta derecede ciddi veya ciddi hipertansiyonu olan ya da tedavi edilmeyen hafif hipertansiyonu olan hastalar,
- İstemik kalp hastalıkları (anjina pektoris, geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya teyid edilmiş sessiz iskemi), iskemik kalp hastalığının objektif veya subjektif semptomları veya

Prinzmetal anjinası da dahil olmak üzere, doğrulanmış koroner kalp hastalığı olan hastalar,
- Belirgin aritmisi veya kalp yetmezliği olanlar,
- Periferik vasküler hastalığı olanlar,
- Geçmişinde serebrovasküler hasar (SVH) veya geçici iskemik atak (GİA) olan hastalar,
- Eletriptan tedavisinden 24 saat önce veya sonra uygulanan ergotamin veya ergotamin türevleri (metiserjit dahil) (Bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri),
- Eletriptan ile birlikte diğer 5-HT_1 reseptör agonistlerinin uygulanması,
- Hemiplejik, oftalmoplejik veya baziler migren.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ayrıca bu ilaç alerjik reaksiyona sebep olabilecek sunset sarısını da içermektedir.

Triptanların SNRI ve SSRI grubu ilaçlar gibi serotonerjik aktiviteye sahip preparatlarla beraber kullanılması ile izole vakalarda serotonin sendromu gelişmesi nedeniyle eletriptan ve diğer serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. (Bkz.4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Eletriptan güçlü CYP3A4 inhibitörleri [(örneğin ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, josamisin ve proteaz inhibitörleri (ritonavir, indinavir ve nelfinavir)] ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

Diğer 5-HT1 reseptör agonistleri ile olduğu gibi, eletriptan sadece kesin bir migren teşhisi konulduğunda kullanılmalıdır.
Diğer 5-HT1 reseptör agonistleri ile olduğu gibi, eletriptan serebrovasküler vazokonstrüksiyonun zararlı olabileceği ciddi bir durum (anevrizma yırtılması, inme) ile bağlantılı olabilecek atipik başağrılarının tedavisi için kullanılmamalıdır.

Eletriptan göğüs ağrısı, sıkışması gibi, şiddetli olabilen ve boğaza doğru yayılabilen geçici semptomlara neden olabilir (Bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). Bu tür semptomların iskemik kalp rahatsızlığını düşündürdüğü durumlarda, başka bir doz alınmamalı ve gerekli değerlendirme yapılmalıdır.

Tanımlanmamış kardiyak hastalığı olabilecek hastalarda veya koroner arter hastalığı riski taşıyan hastalarda (örneğin hipertansiyonlu, diyabetli hastalar, sigara içenler, nikotin sübstitüsyon tedavisi görenler, 40 yaşın üzerindeki erkekler, menopoz sonrası dönemde bulunan kadınlar ve ailesinde koroner arter hastalığı hikayesi bulunanlar) eletriptan, bir ön değerlendirme yapılmaksızın verilmemelidir. Kardiyak değerlendirmeler kardiyak hastalığı olan tüm hastaları tanımlamayabilir ve çok nadir vakalarda 5-HT_1 agonistlerinin uygulandığı altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde ciddi kardiyovasküler olaylar meydana gelmiştir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda RELPAX uygulanmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

5-HT_1 reseptör agonistleri ile birlikte koroner vazospazm görülmüştür. Nadir vakalarda 5-HT_1 reseptör agonistleri ile miyokard iskemisi veya miyokard enfarktüsü bildirilmiştir.

Triptanlar ve Hypericum perforatum içeren bitkisel preparatların birlikte kullanımı sırasında istenmeyen etkiler daha sık görülebilir.

Klinik doz aralığında, 60 mg veya daha fazla dozda eletriptan uygulaması ile kan basıncında hafif ve geçici artışlar gözlenmiştir. Yaşlı ve böbrek bozukluğu olan vakalarda bu etki daha belirgindir. Fakat klinik araştırma programlarında, bu artışlara klinik sonuçlar eşlik etmemiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda ortalama maksimum sistolik kan basıncı artışı 14 - 17 mmHG (normal 3 mmHg) aralığında ve ortalama maksimum diastolik kan basıncı artışı da 14-21 mmHg (normal 4 mmHg) aralığında olmuştur. Sistolik kan basıncında ortalama maksimum artış, genç yetişkinlerde 13 mmHg iken, yaşlı hastalarda 23 mmHg olmuştur (plasebo 8 mmHg).

Anti-migren ilaçlarının aşırı kullanımı kronik baş ağrısına yol açabilir. Bu nedenle terapötik aralıkta kullanılmaları gerekir. Tüm triptanların aşırı kullanımı özellikle kronik günlük baş ağrısı olan hastalarda raporlanmıştır.

Bu ilaç laktoz içermektedir. Hastada nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorbsiyon problemi varsa, hasta bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların eletriptan üzerine etkisi:
Eletriptanın pivot klinik araştırmalarında, beta-blokerler, trisiklik antidepresanlar, SSRİ'ler ve flunarizin ile etkileşimine dair bir kanıt bildirilmemiştir, fakat bu ilaçlarla ilgili resmi etkileşim çalışma verisi mevcut değildir (propranolol haricinde, aşağıya bakınız).

Klinik çalışmaların popülasyon farmakokinetik analizleri, beta-blokerler, trisiklik antidepresanlar, SSRİ'ler, östrojen esaslı hormon replasman tedavileri, östrojen içeren oral kontraseptifler ve kalsiyum kanal blokerlerinin, eletriptanın farmakokinetik özellikleri üzerinde etkisinin olası olmadığını göstermiştir (Bkz. serotonerjik ilaçlarla etkileşim).

Eletriptan MAO'nun bir substratı değildir, dolayısı ile MAO inhibitörleri ile eletriptan arasında farmakokinetik bir etkileşim beklenmez. Bu nedenle bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) ve flukonazol (100mg) ile yapılan klinik çalışmalarda, eletriptanın C_{maks}'ı sırasıyla 1,1; 2,2 ve 1,4 kat artmıştır. Eletriptanın EAA'nındaki artış ise sırasıyla 1,3; 2,7 ve 2,0 kat olmuştur. Bu etkiler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir, çünkü eletriptanın tek başına uygulanmasına kıyasla kan basıncında ve yan etkilerde bu duruma eşlik eden bir artış görülmemiştir

Spesifik ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan eritromisin (1000 mg) ve ketokonazol (400 mg) ile yapılan klinik çalışmalarda, eletriptanın C_{maks}'ında 2 kat ve 2,7 kat ve EAA'sında 3,6 kat ve 5,9 kat olmak üzere belirgin artışlar gözlenmiştir. Bu artmış yararlanıma, eritromisin için; eletriptanın $t_{1/2}$'sinin 4,6 saatten 7,1 saate çıkışı, ketokonazol için ise $t_{1/2}$'nin 4,8'den 8,3 saate çıkışı eşlik etmiştir (Bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Dolayısıyla eletriptan, ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, josamisin ve proteaz inhibitörleri (örneğin: ritonavir, indinavir ve nelfinavir) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Eletriptan uygulamasından 1 ve 2 saat sonra oral cafergot (kafein/ergotamin) uygulanan klinik çalışmalarda, kan basıncında bu iki ilacın farmakolojisine bağlı olarak tahmin edilebilir, minör fakat aditif artışlar gözlenmiştir. Dolayısı ile, ergotamin içeren veya ergo tipi ilaçların (örneğin, dihidroergotamin), eletriptan alımından sonraki 24 saat içinde uygulanmaması tavsiye edilir. Başka bir deyişle, ergotamin içeren preparat uygulamalarından sonra, eletriptan verilmeden önce en az 24 saat geçmelidir.

Eletriptanın diğer ilaçlar üzerine etkisi:

Klinik dozlarda (ve ilgili konsantrasyonlarda) eletriptanın CYP3A4 ilaç metabolize edici enzimleri dahil sitokrom P450 enzimlerini inhibe ettiği veya indüklediğine dair *in vitro* veya *in vivo* kanıt yoktur, dolayısı ile eletriptanın bu enzimler aracılığı ile yürütülen klinik açıdan önemli ilaç etkileşmelerine yol açması beklenmez.

Serotonerjik ilaçlarla etkileşim:

Eletriptanın da dahil olduğu 5-HT agonistleri ile beraber SSRİ ve SNRİ grubu ilaçlar gibi serotonerjik aktiviteye sahip preparatların birlikte kullanımı ile serotonin sendromu riski artabilir. Eğer eletriptan ile serotonerjik olarak aktif bir ilacın birlikte kullanılması klinik açıdan gerekli ise dikkatli olunması tavsiye edilir. Özellikle tedavinin başlangıcında ya da iki ilaçtan birinin dozunun artırılması sırasında hasta dikkatle izlenmelidir. (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda eletriptanın güvenliliği saptanmamıştır. Hayvan deneyleri, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim açısından direkt veya indirekt bir zarar göstermemektedir. RELPAX gebelik döneminde sadece açıkça gerekli olduğu durumda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Eletriptan insan sütüyle itrah edilmektedir. 8 kadına 80 mg'lık tek bir doz verilerek yapılan çalışmada, 24 saat sonra sütte bulunan ortalama toplam eletriptan miktarı dozun %0,02'sidir. Buna rağmen emziren kadınlarda eletriptan uygulamasında dikkat edilmelidir. Çocuğun ilaca maruz kalması tedaviden sonraki 24 saatte emzirmeden kaçınarak en aza indirgenebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Sıçanlarda 50, 100 ve 200 mg/kg/gün dozları ile yürütülen bir fertilite ve erken embriyojenik gelişim çalışmasında, her 3 dozla da dişi başına ortalama sarı cisimcik (corpus lutea) sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiş, her bir dişideki ortalama implant ve yaşayabilir fetüs sayısının azalması ile sonuçlanmıştır. Bu, eletriptanın ovülasyonu kısmen inhibe ettiği fikrini vermektedir. Kadınlarda fertilite üzerinde başka bir etkisi yoktur.
Erkeklerde fertilite üzerine bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Migren veya eletriptan dahil bazı 5-HT_1 reseptör agonistleri ile tedavi, bazı hastalarda uyuklamaya veya sersemliğe yol açabilir. Hastalara migren atakları sırasında ve RELPAX kullanımını takiben, araba kullanma gibi karmaşık işleri yaparken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Eletriptan, klinik araştırmalarda bir veya iki doz eletriptan 20, 40 ve 80 mg alan 5000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar genellikle geçicidir ve hafif ile orta şiddettedir, genellikle ek tedavi gerekmeksizin kendiliğinden geçer. Tek bir atağın tedavisinde aynı doz formundan iki tablet alan hastalarda görülen advers etkilerin sıklığı ve şiddeti, tek bir doz alanlardaki ile benzerdir. En yaygın olarak gözlenen yan etkiler; halsizlik, uyku hali, sersemlik ve bulantıdır. 20, 40 ve 80 mg'ın kullanıldığı randomize klinik çalışmalarda advers olayların insidansının doza bağımlı oluşuyla ilgili bir trend gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda terapötik dozlar ile tedavi edilen hastalarda bildirilen adver reaksiyonlar (≥%1 sıklıkta ve plasebodan daha sık) aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: Farenjit ve rinit
Seyrek: Solunum yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Seyrek: Lenfadenopati

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın olmayan: Anormal düşünce, ajitasyon, konfüzyon, depersonalizasyon, öfori, depresyon, uykusuzluk
Seyrek: Duygudurum değişikliği

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Somnolans, baş ağrısı, baş dönmesi, karıncalanma veya anormal his, hipertoni, hipoestezi ve miyasteni
Yaygın olmayan: Tremor, hiperestezi, ataksi, hipokinezi, konuşma bozukluğu, stupor ve tat almada değişik

Göz bozuklukları
Yaygın olmayan: Anormal görme, göz ağrısı, fotofobi ve lakrimasyon bozukluğu
Seyrek: Konjonktivit

Kulak ve iç kulak bozuklukları:
Yaygın: Vertigo
Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar:
Yaygın: Çarpıntı ve taşikardi
Seyrek: Bradikardi

Vasküler bozukluklar:
Yaygın: Yüz kızarması
Yaygın olmayan: Periferik vasküler bozukluk
Seyrek: Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar
Yaygın: Boğaz darlığı
Yaygın olmayan: Dispne, solunum bozukluğu ve esneme
Seyrek: Astım ve ses değişikliği

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın: Abdominal ağrı, mide bulantısı, ağız kuruluğu, dispepsi
Yaygın olmayan: Diyare ve glossit
Seyrek: Konstipasyon, özofajit, dil ödemi ve geğirme

Hepato-bilier bozukluklar
Seyrek: Bilirubinemi, AST değerinde yükselme

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın: Terleme
Yaygın olmayan: Kaşıntı ve deri döküntüsü
Seyrek: Deri bozuklukları ve ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları
Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji
Yaygın olmayan: Artralji, artroz ve kemik ağrısı
Seyrek: Artrit, miyopati ve seyirme

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları
Yaygın olmayan: Sık idrara çıkma, idrar yolu bozukluğu ve poliüri

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Seyrek: Meme ağrısı ve hipermenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Yaygın: Asteni, göğüs semptomları (ağrı, sıkışma, baskı) ve ürperme
Yaygın olmayan: Keyifsizlik, yüz ödemi, susama, ödem ve periferik ödem

Sınıf olarak 5-HT_1 agonistleri ile bildirilen advers etkiler göz önüne alındığında, eletriptan ile yaygın olarak görülen advers etkiler tipiktir.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi bozuklukları: Bazen ciddi de olabilen anjiyoödem de dahil olmak üzere alerjik reaksiyon.

Sinir sistemi bozuklukları: Serotonin sendromu, seyrek olarak senkop

Vasküler bozukluklar: Hipertansiyon

Gastrointestinal bozukluklar: Kusma. Ayrıca, bazı diğer 5-$HT_{1B/1D}$ agonistleri ile de görülebildiği gibi seyrek olarak iskemik kolit bildirilmiştir.

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

Tek bir 120 mg'lık doz alan ve belirgin yan etki görülmeyen vakalar vardır. Fakat bu sınıfın farmakolojisine bağlı olarak doz aşımında hipertansiyon veya diğer daha ciddi kardiyovasküler semptomlar meydana gelebilir.

Doz aşımı vakalarında, standart destekleyici tedbirler alınmalıdır. Eletriptanın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir ve dolayısı ile doz aşımı durumlarında, hastaların gözlenmesi ve genel destekleyici tedavinin sürdürülmesi en az 20 saat veya belirti ve semptomlar sürdüğü müddetçe devam etmelidir.

Eletriptanın özel antidotu yoktur. Ciddi zehirlenme durumlarında hava yolunun açılması ve yeterli oksijenin sağlanması dahil, yoğun tedavi, gözetim ve kardiyovasküler sistemin desteklenmesi önerilir.

Eletriptanın serum konsantrasyonları üzerinde hemodiyaliz ve peritoneal diyalizin nasıl bir etkiye sahip olduğu bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin (5-HT_1) agonisti
ATC kodu: N02CC06

Etki Mekanizması:
Eletriptan, vasküler 5-HT_{1B} ve nöronal 5-HT_{1D} reseptörlerinin güçlü ve selektif (seçici) agonistidir. Eletriptan ayrıca 5-HT_{1F} reseptörlerine kuvvetli afinite gösterir ki bu da anti-migren mekanizması ile bağlantılı olabilir. Eletriptanın insan rekombinant 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_7 reseptörlerine orta derecede bir afinitesi vardır.

Hayvan çalışmalarında eletriptan, sumatriptan ile karşılaştırıldığında, koroner ve femoral damar yataklarına kıyasla karotise daha fazla seçicilik göstermektedir. Ayrıca eletriptanın, hayvanların dura mater'inde nörojenik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Eletriptanın hem intrakranyal kan damarlarını daraltma yeteneği, hem de nörojenik inflamasyon üzerindeki inhibitör etkisi, insanda anti-migren etkinliğine katkıda bulunabilir.

Klinik Araştırmalar Hakkında İleri Bilgiler:

Migrenin akut tedavisinde eletriptanın etkinliği, 5000'in üzerinde hastada değerlendirilmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla eletriptan ile tedavi edilen hastalardaki yanıt oranı, oral uygulamadan 30 dakika sonra anlamlı ölçüde daha yüksektir. 1. ve 2. saatlerde artan oranlarda etkinlik gözlenmektedir.

Baş ağrısında düzelme oral uygulamayı takiben 30 dakika gibi kısa bir sürede meydana gelmiştir. Uygulamadan 2 saat sonra baş ağrısı yanıtı (örneğin, orta veya ciddi derecedeki başağrısının hafif dereceye inmesi ya da tamamen geçmesi); 80 mg için %59-77, 40 mg için %54-65, 20 mg için %47-54 ve plasebo için %19-40 olmuştur.

Eletriptan, aynı zamanda migrene eşlik eden kusma, bulantı, fotofobi ve fonofobi gibi semptomların tedavisinde de etkilidir.

Eletriptana yanıt veren hastalarda nüks oranı düşüktür. Nüks oranı, dozla orantılı şekilde azalmıştır. Faz II/III erişkin çalışmalarında nüks görülen hasta oranı, plasebo, 20 mg, 40 mg ve 80 mg ile sırasıyla %35,5; %28,2; %23,2 ve %20,6'dır.

Eletriptanın nüks migren baş ağrısının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Eletriptan auralı veya aurasız migren tedavisinde ve menstrüel kaynaklı migren tedavisinde etkindir. Eletriptan aura fazında alınırsa, migren baş ağrısını önlediği gösterilmemiştir. Dolayısı ile eletriptan sadece migrenin baş ağrısı fazı sırasında alınmalıdır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü olmayan farmakokinetik bir çalışmada, eletriptan 80 mg kullanımından sonra, normal gönüllülere kıyasla kan basıncında daha fazla artış kaydedilmiştir (Bkz. bölüm 4.4). Bu durum herhangi bir farmakokinetik değişim ile açıklanamamaktadır ve dolayısıyla böbrek bozukluğu olan hastalarda eletriptana karşı oluşan spesifik bir farmakodinamik yanıtı temsil edebilir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim: Eletriptan oral uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan hızlı ve iyi bir şekilde (en az %81) emilir. Kadınlarda ve erkeklerde mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Ortalama T_{maks} oral uygulamadan yaklaşık 1,5 saat sonra oluşur. Klinik doz aralığında (20-80 mg) lineer farmakokinetik gösterilmiştir.

Yüksek oranda yağ içeren yiyeceklerle beraber oral uygulamada, eletriptanın eğri altındaki alanı (EAA) ve C_{maks}'ı %20-30 oranında artmıştır. Migren nöbeti sırasında oral uygulamayı takiben EAA yaklaşık %30 azalmış ve T_{maks} 2,8 saate yükselmiştir.

Dağılım: IV uygulamayı takiben, eletriptanın dağılım hacmi 138 L'dir. Bu değer, dokulara dağılımı belirtir. Eletriptan proteinlere orta derecede bağlanır (yaklaşık %85).

Biyotransformasyon: *In vitro* çalışmalar, eletriptanın birincil olarak karaciğer sitokrom P-450 enzimi CYP3A4 ile metabolize olduğunu gösterir. Bu bulgu, selektif ve güçlü CYP3A4

inhibitörleri olan eritromisin ve ketokonazol ile birlikte eletriptan uygulaması sonucunda eletriptanın plazma konsantrasyonunun artışı ile doğrulanmaktadır. Klinik çalışmalar CYP2D6 enziminin polimorfizmi ile ilgili hiçbir kanıt göstermese de *in vitro* çalışmalar, bu enzimin metabolizmada küçük bir etkisi olduğunu göstermektedir.
C^{14} ile işaretlenmiş eletriptan uygulamasını takiben plazma radyoaktivitesine belirgin bir şekilde iştirak eden, dolaşımda bulunan iki major metabolit tanımlanmıştır. N-oksidasyonu ile oluşan metabolit hayvan *in vitro* modellerinde hiçbir aktivite göstermemiştir. N-demetilasyon ile oluşan metabolit ise hayvan *in vitro* modellerinde eletriptana benzer aktivite göstermiştir. Plazmada üçüncü bir radyoaktivite alanı resmen tanımlanmamıştır, fakat bunun idrar ve feçesle atıldığı gözlemlenmiş olan hidrojenlenmiş metabolitlerin bir karışımından kaynaklanması muhtemeldir.
N-demetillenmiş aktif metabolitlerin plazma konsantrasyonları, ana ilacın yalnızca %10-20'si kadardır ve bu yüzden eletriptanın terapötik etkinliğine belirgin bir katkılarının olması beklenmemektedir.

Eliminasyon: Eletriptanın ortalama total plazma klerensi IV uygulamayı takiben 36 L/saat (plazma $t_{1/2}$ si yaklaşık 4 saat) dir. Oral uygulamayı takiben ortalama renal klerens, yaklaşık 3,9 L/saat'tir. Non-renal klerens total klerensin yaklaşık %90'nı oluşturur. Bu da eletriptanın primer olarak metabolizma ile elimine edildiğini gösterir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum: 5-7 gün boyunca tekrarlanan dozlar (günde 3 defa 20 mg) sonucunda, eletriptanın farmakokinetiği lineer kalmış ve birikim tahmin edilebilmiştir. Daha yüksek (günde 3 defa 40 mg ve günde iki defa 80 mg) çoklu dozlarda 7gün sonunda ilaç birikimi, tahmin edilenden fazla olmuştur (yaklaşık %40).

Hastalardaki karakteristik özellikler
Cinsiyet: Klinik farmakolojik çalışmaların meta analizleri ve klinik araştırma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizleri, cinsiyetin eletriptanın plazma konsantrasyonuna belirgin bir etkisi olmadığını gösterir.

Yaşlılar (65 yaş üstü): Yaşlılar (65-93) ve daha genç yetişkinler arasında, istatistiksel olarak belirgin olmayan bir klerens azalması (%16), istatistiksel olarak belirgin bir yarılanma ömrü artışına (4,4 saatten 5,7 saate) eşlik etmektedir.

Adolesanlar (12-17 yaş): Ataklar arasında doz uygulanan adolesan migren hastalarında, eletriptanın (40-80 mg) farmakokinetiği sağlıklı yetişkinlerdekine benzemektedir.

Çocuklar (6-11 yaş): Eletriptanın klerensi çocuklarda adolesanlara göre değişmez. Ama çocuklarda dağılma hacmi daha az olduğu için, aynı doz ile yetişkinlerde beklenenden daha yüksek plazma seviyeleri görülür.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan vakalarda (Child-Pugh A ve B) istatistiksel olarak belirgin bir EAA (%34) ve yarılanma ömrü artışı görülmüştür. C_{maks}'da az bir yükselme (%18) vardır. Yararlanımdaki bu küçük değişim, klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmez.

Böbrek yetmezliği: Hafif (kreatinin klerensi 61-89 ml/dak.), orta (kreatinin klerensi 31-60 ml/dak.) ve şiddetli (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) renal bozukluğu olan vakalarda, eletriptanın farmakokinetiği ve plazma proteinlerine bağlanmasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir değişiklik görülmemiştir. Bu grup hastalarda kan basıncındaki yükselmeler gözlemlenmiştir (Bkz. 5.1. Farmakodinamik özellikler).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Emniyet farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayanarak oluşturulan klinik öncesi bilgiler, insanlar için bir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristallin selüloz
Laktoz monohidrat
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit (E171)
Hipromelloz
Gliserol Triasetat
Sunset sarısı aluminyum lak (E110).

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
1, 3 ve 6 tabletlik blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy- İstanbul
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

200/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.07.2002
Ruhsat yenileme tarihi: 16.02.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ