

## INFORME ESTÀNDARD

### ELETRIPTAN

Nom comercial: Relert <sup>R</sup> , Relpax <sup>R</sup>	Laboratori fabricant: Pfizer
Composició: Eletriptan 20 mg o 40 mg	Fàrmac de referència: Altres triptans (sumatriptan)
Avaluació del CANM: No suposa cap avenç terapèutic	Data de revisió: Maig de 2004

### RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

#### 1. INDICACIONS APROVADES

Tractament agut de la migranya, amb o sense aura.

#### 2. MECANISME D'ACCIÓ

Es tracta d'un agonista potent i selectiu dels receptors vasculars serotoninèrgics 5-HT<sub>1B</sub> i dels receptors neuronals serotoninèrgics 5-HT<sub>1D</sub>. Posseeix també una gran afinitat pels receptors 5-HT<sub>1F</sub>, i una afinitat moderada pels receptors 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. L'efecte antimigranyós es creu que és produït per la vasoconstricció dels vasos cranials i l'acció inhibidora sobre la inflamació neurogènica<sup>1,2,3</sup>.

#### 3. DADES FARMACOCINÈTIQUES

S'absorbeix en un 81 % per via oral i té una biodisponibilitat del 50 %. S'arriba a les concentracions plasmàtiques màximes (C<sub>màx.</sub>) després d'1,5 hores de l'administració, temps màxim en què apareix aquesta concentració plasmàtica (T<sub>màx.</sub>). La farmacocinètica és lineal en les dosis administrades en terapèutica (entre 20 mg i 80 mg). Es distribueix de forma àmplia en els teixits i s'uneix moderadament a les proteïnes plasmàtiques (85 %). Es metabolitza al fetge a través del citocrom P-450 i té dos metabòlits, un dels quals té una activitat similar a la de l'eletriptan. El seu temps de semivida oscil·la entre les 4 hores i les 5 hores, segons la dosi administrada, i segons si es dona en dosi única o múltiple. Un cop metabolitzat, s'elimina per l'orina. No s'han detectat diferències en la farmacocinètica en funció del gènere. En canvi, en pacients amb migranya, l'àrea sota la corba, *Area Under the Curve* (AUC), concentració-temps disminueix en un 20 % – 30 % quan el fàrmac s'administra per via oral i la T<sub>màx.</sub> passa a ser de 2,8 hores<sup>1,2,3,4,5</sup>.

#### 4. POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ

Es recomana prendre l'eletriptan amb aigua i tan bon punt comenci la crisi de migranya. La dosi inicial recomanada en l'adult és de 40 mg. En cas de recurrència de la cefalea durant les 24 hores següents, se'n pot prendre una altra sempre que es deixi, com a mínim, un interval de 2 hores.

Els pacients que no responguin a una dosi de 40 mg podran tractar-se amb una dosi de 80 mg en la crisi de migranya següent.

La dosi màxima recomanada és de 80 mg/dia. No obstant això, en alguns països com ara els Estats Units, es recomana no sobrepassar els 40 mg.

Si el pacient s'està tractant concomitantment amb inhibidors del metabolisme hepàtic (eritromicina, claritromicina, ketoconazole, itraconazole), la dosi recomanada és de 20 mg, per crisi, i la dosi diària màxima és de 40 mg<sup>1,5</sup>.

## 5. DADES D'EFICÀCIA

La majoria d'assaigs clínics amb migranya es fan d'acord amb les recomanacions dictades per l'International Headache Society. Es mesura el dolor a les 0,5 h; 1 h; 2 h; 3 h i/o 4 h de l'administració del fàrmac (emprant una escala categòrica que va des del 0, que indica absència de dolor, fins al 3 que indica dolor sever). La variable principal de mesura del dolor és el percentatge de pacients amb millora del dolor després de 2 h de l'administració del fàrmac (reducció de la gravetat de moderada-severa a absent o lleu). També es mesura el grau de discapacitat que produeix la migranya, la millora dels símptomes associats, l'ús de medicació de rescat després de 2 hores i la recurrència del dolor després de 24 h - 48 h.

S'han avaluat l'eficàcia i la seguretat de l'eletriptan en almenys 10 assaigs clínics (AC) controlats amb placebo, tres assaigs comparatius amb sumatriptan, via oral, un de comparatiu amb zolmitriptan, un altre amb naratriptan i un de comparatiu amb Cafergot<sup>R</sup>. S'hi han inclòs més de 6.000 pacients. L'efecte antimigranyós de l'eletriptan, igual que el de la resta de triptans, és dosiddependent, i es considera que la dosi mínima eficaç és de 20 mg i que l'efecte es produeix als 30 minuts de l'administració. El guany terapèutic de 40 mg d'eletriptan respecte de placebo s'ha estimat entre un 26 % i un 29 %. En una metaanàlisi de la Cochrane Collaboration que analitzava els resultats de 6 assaigs comparatius amb placebo, es va estimar que el nombre de pacients que cal tractar, *Number Needed to Treat* (NNT) per a l'alleujament de la cefalea després de 2 hores de l'administració del fàrmac era de 4,4 [interval de confiança (IC): 95 %; 3,4 - 6,2] per a l'eletriptan 20 mg; de 2,9 (IC: 95 %; 2,6 - 3,3) per a l'eletriptan 40 mg; i de 2,6 (IC: 95 %; 2,4 - 3) per a l'eletriptan 80 mg en comparació amb el placebo. Per a la desaparició del dolor, els NNT van ser 9,9 (IC: 95 %; 6,9 - 1,8), 4 (IC: 95 %; 3,6 - 4,5) i 3,7 (IC: 95 %; 3,4 - 4,2), respectivament<sup>1,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

### **ASSAIGS CLÍNICS COMPARATIUS AMB SUMATRIPTAN**

1. AC multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan en dosis de 20 mg, 40 mg i 80 mg, sumatriptan, 100 mg, via oral i placebo en 857 pacients migranyosos ambulatoris (692 dels quals prenen la medicació i s'avaluen). El tractament d'un atac es va associar amb millores del dolor després de 2 hores en un 54 % de pacients tractats amb eletriptan 20 mg, en un 65 % de tractats amb 40 mg, en un 77 % de tractats amb 80 mg, en un 55 % de tractats amb 100 mg de sumatriptan i en un 24 % de tractats amb placebo. El percentatge de pacients sense dolor fou, respectivament, del 19 %, 29 %, 37 %, 23 % i 6 %. Es van detectar diferències favorables a l'eletriptan 80 mg en comparació amb el sumatriptan 100 mg ( $p < 0,001$ ), i es va estimar un guany terapèutic del 21 % només amb aquestes dosis. La recurrència de cefalees fou similar amb eletriptan (28 % de pacients tractats amb 20 mg, 34 % de tractats amb 40 mg i 32 % de tractats amb 80 mg) i amb sumatriptan (33 %). La utilització de medicació de rescat no diferí significativament en els grups de tractament actiu: 30 % dels pacients tractats amb eletriptan 20 mg, 29 % de tractats amb 40 mg, 26 % de tractats amb 80 mg, 29 % de tractats amb sumatriptan i 53 % de tractats amb placebo<sup>2,10</sup>.
2. AC multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan en dosis de 40 mg o 80 mg, sumatriptan en dosis de 50 mg o 100 mg, via oral i placebo. S'aleatoritzaren 1.008 pacients migranyosos per rebre algun d'aquests tractaments per a 3 atacs de migranya consecutius, excloent aquells que ja havien estat tractats prèviament amb un triptan. 774 reberen algun dels fàrmacs (població avaluada).

La proporció de pacients amb resposta al dolor després de 2 hores fou del 50 % per al sumatriptan 50 mg, del 53 % per al sumatriptan 100 mg, del 64 % per a l'eletriptan 40 mg, del 67 % per a l'eletriptan 80 mg i del 31 % per al placebo. La recurrència del dolor es produí en el 19 % de pacients tractats amb eletriptan 40 mg, 16 % de pacients del grup d'eletriptan 80 mg, 26 % del grup de sumatriptan 50 mg, 27 % del grup de sumatriptan 100 mg i 25 % del grup de placebo. Un 15 %, 13 %, 28 %, 25 % i 48 % utilitzaren medicació de rescat, respectivament. L'eletriptan fou superior al sumatriptan, tant per la resposta al dolor a les 2 hores com per la taxa de pacients sense dolor a les 2 hores ( $p < 0,05$ ). El percentatge de pacients que van respondre a l'eletriptan en dosis de 80 mg en els 3 atacs de migranya fou superior al del sumatriptan ( $p < 0,05$ ). L'eletriptan millorà més els símptomes associats a la migranya que el sumatriptan ( $p < 0,05$ ). També fou superior la millora en l'estat funcional en el grup d'eletriptan 40 mg, comparat amb el de sumatriptan ( $p < 0,05$ ). No donen informació de la resposta a una segona dosi del fàrmac en aquells pacients que no responen a la primera dosi<sup>8</sup>.

3. AC multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan 40 mg, sumatriptan 100 mg via oral i placebo. S'aleatoritzaren 2.113 pacients migranyosos. La taxa de resposta al dolor després de 2 hores fou del 59 % amb el sumatriptan 100 mg, del 67 % amb l'eletriptan 40 mg i del 26 % amb placebo ( $p < 0,001$  per eletriptan) i el percentatge de pacients sense dolor del 27 % i del 36 %, respectivament (diferències estadísticament significatives per a l'eletriptan 40 mg). També es detecten diferències estadísticament significatives a favor de l'eletriptan per a les variables secundàries d'eficàcia: pacients sense dolor després de 2 hores de tractament, símptomes associats a la migranya, millora funcional, ús de medicació de rescat i recurrència de la cefalea<sup>5,12</sup>.

### **ASSAIGS CLÍNICS COMPARATIUS AMB ALTRES TRIPTANS**

1. AC aleatoritzat, multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan 40 mg o 80 mg, zolmitriptan 2,5 mg i placebo. La taxa de resposta al dolor després de 2 hores fou del 64 % amb eletriptan 40 mg, del 74 % amb eletriptan 80 mg, del 60 % amb zolmitriptan 2,5 mg i del 22 % amb placebo (només eletriptan 80 mg presenta diferències estadísticament significatives en comparació amb zolmitriptan)<sup>21</sup>.
2. AC aleatoritzat, multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan 40 mg, naratriptan 2,5 mg o placebo. La resposta al dolor després de 2 hores va ser del 56 % amb eletriptan, del 42 % amb naratriptan i del 31 % amb placebo (diferències estadísticament significatives a favor del naratriptan). El grup d'eletriptan també utilitzà menys medicació de rescat (15 % vs 27 %)<sup>22</sup>.

### **ASSAIGS CLÍNICS COMPARATIUS AMB CAFERGOT<sup>R</sup> (ergotamina+cafeïna)**

Assaig clínic multicèntric, doblement cec i comparatiu entre eletriptan 40 mg o 80 mg, 2 pastilles de Cafergot<sup>R</sup> (1 mg de tartrat d'ergotamina i 100 mg de cafeïna) o placebo. S'aleatoritzaren 937 pacients migranyosos (733 tractats i avaluats). Després de 2 hores, un 54 % de pacients tractats amb eletriptan 40 mg, un 68 % de tractats amb 80 mg, un 33 % de tractats amb Cafergot<sup>R</sup> i un 21 % de tractats amb placebo van respondre al tractament ( $p < 0,001$  per a totes les comparacions). El percentatge de pacients sense dolor després de 2 hores va ser, respectivament, de 28 %, 38 %, 10 % i 5 % ( $p < 0,001$  per a totes les comparacions). L'eletriptan va ser superior al Cafergot<sup>R</sup> per al tractament dels símptomes associats a la migranya, l'estat funcional i la presa de medicació de rescat ( $p < 0,05$ ). La recurrència de cefalees va ser similar en ambdós grups d'eletriptan (21 % amb eletriptan 40 mg, 22 % amb eletriptan 80 mg) i superior a la del Cafergot<sup>R</sup> (12 %)<sup>13</sup>.

## **ASSAIGS CLÍNICS EN PACIENTS QUE NO HAN RESPONST PRÈVIAMENT A ALTRES TRACTAMENTS**

En un assaig clínic doblement cec i multicèntric es varen seleccionar pacients migranyosos que no havien respost o que no havien tolerat el tractament amb sumatriptan via oral. 446 foren aleatoritzats a rebre eletriptan 40 mg, eletriptan 80 mg o placebo. La resposta al dolor després de 2 hores de l'administració fou del 59 % amb eletriptan 40 mg, del 70 % amb eletriptan 80 mg i del 30 % amb placebo (diferències estadísticament significatives dels tractaments actius respecte de placebo i de la dosi de 80 mg respecte de la de 40 mg). Els efectes indesitjables foren més freqüents en les dosis més altes<sup>23</sup>.

## **METAANÀLISIS QUE AVALUEN L'EFICÀCIA DELS FÀRMACS ANTIMIGRANYOSOS**

Recentment s'han publicat tres metaanàlisis que avaluen l'eficàcia dels triptans<sup>14,15,16</sup> i dels fàrmacs antimigranyosos<sup>17</sup> en el tractament de l'atac agut. En totes s'hi inclouen els assaigs clínics fets amb eletriptan. La primera inclou 53 assaigs amb triptans per via oral (76 inicialment seleccionats) comparats amb placebo o amb tractaments actius (en 24.089 pacients). A la segona només s'hi ha pogut accedir indirectament i a la tercera s'hi inclouen 54 assaigs clínics comparatius amb placebo (en 21.022 pacients avaluables). En descrivim la metodologia emprada i els resultats més importants:

1. En la primera metaanàlisi, s'hi inclouen assaigs amb 7 triptans (sumatriptan, almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan). 22 dels assaigs tenen un comparador actiu (generalment sumatriptan però també ergotamina) i la resta són comparats amb placebo. Comparen l'eficàcia dels triptans amb el sumatriptan 100 mg via oral com a patró de referència (no mesurada directament). L'alleujament del dolor després de 2 hores de l'administració és del 59 % (IC: 95 %; 57 - 60) amb sumatriptan 100 mg i els autors afirmen que és superior amb rizatriptan 10 mg i eletriptan 80 mg i inferior amb naratriptan 2,5 mg, eletriptan 20 mg i frovatriptan 2,5 mg. Amb la resta de pautes no es detecten diferències. En el percentatge de pacients sense dolor després de 2 hores de tractament en surten afavorits l'eletriptan 80 mg, l'almotriptan 12,5 mg i el rizatriptan 10 mg (29 % per al sumatriptan 100 mg, amb IC: 95 %; 27 - 30). Comparat amb sumatriptan 100 mg (mitjana: 30 %; IC: 95 %; 27 - 33), les recurrències podrien ser inferiors per a l'eletriptan 40 mg o 80 mg i més altes per al rizatriptan 5 mg o 10 mg. En els assaigs clínics amb comparador actiu, les diferències entre els nous triptans i el sumatriptan 100 mg són petites (com a molt del 10 % en la taxa de resposta al dolor i en el percentatge de pacients sense dolor després de 2 hores de tractament). El perfil d'esdeveniments adversos és similar. Tot i es troben a faltar assaigs clínics que comparin directament els triptans, les diferències, en cas que existeixin, tindran una rellevància clínica molt petita. Cal esmentar, a més, els importants conflictes d'interessos dels autors<sup>14,15</sup>.

2. La segona metaanàlisi s'ha fet al Canadà. S'hi inclouen els assaigs clínics fase III, no es detallen els criteris d'inclusió dels estudis i no s'analitzen totes les dosificacions de triptans. La resposta al dolor després de 2 hores del tractament oscil·là entre el 45 % i el 79 % amb els triptans i entre el 25 % i el 35 % amb el placebo, i és necessari que es tractin entre 2 pacients i 5,4 pacients. Els resultats més favorables foren per al sumatriptan subcutani (NNT: 2; IC: 95 %; 1,8 - 2,2), l'eletriptan 80 mg (NNT: 2,6; IC: 95 %; 2,4 - 3), el rizatriptan 10 mg (NNT: 2,7; IC: 95 %; 2,4 - 2,9) i l'eletriptan 40 mg (NNT: 2,9; IC: 95 %; 2,6 - 3,3). Els resultats menys favorables han estat per al naratriptan 2,5 mg (NNT: 5,4; IC: 95 %; 3,8 - 9,2) i el sumatriptan 50 mg (NNT: 4,1; IC: 95 %; 3,4 - 5,2)<sup>16</sup>.

3. En la darrera metaanàlisi es seleccionen inicialment 129 assaigs, dels quals se n'exclouen 81. Es recull informació de 9 fàrmacs via oral (aspirina 900 mg + metoclopramida 10 mg, paracetamol 500 mg + aspirina 500 mg + cafeïna 130 mg, ergotamina 2 mg + cafeïna 200 mg, àcid tolfenàmic 200/400 mg, eletriptan 40 o 80 mg, naratriptan 2,5 mg, rizatriptan 5 mg o 10 mg, sumatriptan 50 mg o 100 mg, zolmitriptan 2,5 mg o 5 mg), 2 intranasals (dihidroergotamina 2 mg i sumatriptan 20 mg) i sumatriptan subcutani 6 mg. No es troben assaigs clínics de qualitat per a molts analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals. La resposta al dolor després de 2 hores de l'administració oscil·là entre el 34 % i el 79 % en el grup de tractament actiu i entre el 22 % i el 35 % en el grup de placebo. S'apunta que el sumatriptan subcutani, la dihidroergotamina intranasal i l'eletriptan 80 mg serien els més eficaços. En general caldria tractar entre 2 pacients i 5 pacients per millorar el dolor en un pacient a les 2 hores de tractament. S'objectiva que la resposta al dolor és dosiddependent per als triptans via oral. Aquesta metaanàlisi posa de manifest que hi ha nombrosos tractaments més eficaços que el placebo i que són necessaris més assaigs clínics que comparin directament els nous triptans. Tot i això, és esperable que si hi ha diferències quan tractem diverses crisis, aquestes seran petites i clínicament poc rellevants. L'estudi està subvencionat per Pfizer<sup>17</sup>.

## 6. DADES DE SEGURETAT

### Reaccions adverses

La informació de la seguretat prové dels assaigs clínics.

L'eletriptan generalment ha estat ben tolerat; s'han detectat, sobretot, reaccions adverses lleus i transitòries. Les reaccions adverses amb eletriptan 40 mg, les presenten al voltant d'un 35 % de pacients respecte d'un 15 % de tractats amb placebo. El nombre de reaccions adverses augmenta amb la dosi: en una metaanàlisi de la Cochrane Collaboration que analitzava els resultats dels assaigs clínics comparatius amb placebo, el nombre de pacients que cal tractar per produir una reacció adversa, *Number Needed to Harm* (NNH), que sigui lleu va ser de 7 (IC: 95 %; 5,2 - 11) amb la dosi d'eletriptan de 40 mg i de 3,7 (IC: 95 %; 3,1 - 4,5) amb la dosi de 80 mg, amb una tendència no significativa a augmentar les reaccions adverses greus en el grup de dosis més altes.

S'han descrit de forma freqüent elevacions lleus i transitòries de la tensió arterial (sobretot en dosis superiors a 60 mg), les quals es presenten més sovint en gent gran i si hi ha insuficiència renal. No s'ha pogut objectivar que aquests augments de tensió s'associïn a esdeveniments adversos clínicament rellevants.

Les reaccions adverses detectades amb una freqüència superior a l'1 % en els pacients inclosos en els assaigs clínics han estat:

- Generals: astènia (3 % amb 40 mg i 10 % amb 80 mg), sensació d'opressió toràcica (7 %), dolor abdominal (7 %), mal d'esquena (7 %), calfreds i sudoració.
- Sistema nerviós central: somnolència (1 % amb 40 mg i 4 % amb 80 mg), mareig (4 % amb 40 mg i 10 % amb 80 mg), parestèsies (2 % amb 40 mg i 8 % amb 80 mg), rigidesa, cefalea, hipoestèsia, vertigen.
- Gastrointestinals: nàusees (5 % amb dosis de 40 mg i fins al 10 % amb dosis de 80 mg), sequedat bucal, sensació d'opressió faríngia (7%), dispèpsia.
- Cardiovasculars: calor, sufocacions, elevació de la tensió arterial.
- Respiratòries: faringitis.

En algun assaig s'ha detectat algun cas de reagudització de la cefalea durant les 24 primeres hores que ha requerit hospitalització i que s'ha associat a l'ús de l'eletriptan<sup>1,3,5,6,8,9,11,18</sup>.

## Contraindicacions

- Hipersensibilitat a qualsevol dels components de l'especialitat farmacèutica.
- Insuficiència hepàtica greu.
- Hipertensió arterial no controlada.
- Malaltia coronària: angina cardíaca, infart agut de miocardi (IAM) previ o isquèmia silent, símptomes subjectius o objectius de patologia cardíaca isquèmica o angina de Prinzmetal.
- Malaltia vascular perifèrica.
- Ictus o accident isquèmic transitori<sup>1,5,18</sup>.

## Precaucions

- Cal evitar-ne la utilització en migranya hemiplègica o basilar.
- No s'ha d'utilitzar en cefalees "atípiques" i, entre aquestes, en les associades a ictus o aneurismes cerebrals.
- Es recomana precaució en pacients amb risc de sofrir isquèmia miocàrdica. Sovint es recomana, en aquests casos, fer una valoració cardiovascular prèvia abans d'iniciar el tractament.

## Interaccions amb aliments i/o medicaments

Amb els aliments: Si s'administra l'eletriptan concomitantment amb aliments amb un contingut de greixos elevat, la biodisponibilitat augmenta en un 20 – 30 %.

Amb l'ergotamina i els derivats ergòtics (inclosa la metisergida): No s'ha d'administrar conjuntament, pel fet d'incidir ambdós preparats en el metabolisme de la serotonina. Es recomana que no es prenguin ergòtics les 24 hores posteriors a l'administració d'eletriptan. Quan s'administra concomitantment eletriptan i l'associació de cafeïna-ergotamina, es detecten petits increments de tensió arterial.

Amb altres triptans: No s'ha d'utilitzar concomitantment.

Amb propranolol: S'ha advertit un augment de l'AUC del 33 % que no es considera clínicament rellevant.

Amb eritromicina: S'ha observat un augment del 200 % de la C<sub>màx</sub>. i del 400 % de l'AUC de l'eletriptan amb un augment del temps de semivida de 4,4 a 7,1 hores. Per tant, quan s'administri eletriptan amb eritromicina o altres inhibidors del metabolisme hepàtic (ketoconazole, itraconazole, claritromicina, nelfinavir i, probablement també ritonavir), es recomana utilitzar dosis de 20 mg i mai no sobrepassar els 40 mg/dia.

No s'han detectat interaccions farmacocinètiques clínicament rellevants entre l'eletriptan i altres bloquejadors beta-adrenèrgics (excepte propranolol), antidepressius tricíclics, inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina, tractament hormonal substitutiu, contraceptius que continguin estrògens i bloquejadors dels canals del calci<sup>1,5,18</sup>.

## Utilització en grups especials

**Embaràs:** No se n'ha establert la seguretat, per la qual cosa no se'n recomana l'administració. En estudis en animals no s'ha evidenciat terogenicitat. Només podria administrar-se en el cas que no hi haguessin altres alternatives terapèutiques i valorant sempre, molt estrictament, els beneficis esperats i els riscos.

**Lactància:** L'eletriptan s'excreta en la llet materna. En un estudi fet a 8 dones a les quals s'administrà una dosi de 80 mg d'eletriptan, es veié que després de 24 hores, les concentracions a la llet eren del 0,02 %. Es recomana utilitzar l'eletriptan amb precaució durant la lactància i, si s'administra, evitar la lactància materna les 24 hores posteriors a fer-ho.

**Nens:** No hi ha informació suficient ni de l'eficàcia ni de la seguretat; per tant, no se'n recomana l'administració.

**Gent gran:** Quan s'ha avaluat la farmacocinètica del fàrmac en la gent gran, respecte dels adults joves, s'ha vist una disminució del 16 % en l'eliminació i un augment del temps de semivida de 4,4 a 5,7 hores. Aquestes diferències farmacocinètiques no semblen haver-se traduït en un augment en la incidència d'efectes indesitjables. S'ha d'utilitzar amb precaució, especialment les dosis superiors a 40 mg.

**Insuficiència hepàtica:** En pacients en estadis A i B de la classificació Child-Pugh s'observaren augments del temps de semivida, que no es consideraren clínicament rellevants. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu i no se'n recomana l'administració.

**Insuficiència renal:** No s'han detectat diferències rellevants en la farmacocinètica de l'eletriptan quan s'han comparat pacients sans amb pacients amb insuficiència renal lleu, moderada o greu. S'ha vist, però, que es produeixen més augments de la tensió arterial i no se'n recomana l'administració en dosis superiors als 40 mg.

## RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

Els nous triptans han tingut com a objectiu millorar l'eficàcia i la seguretat del sumatriptan i també:

a) Augmentar la liposolubilitat i, d'aquesta manera, augmentar la velocitat d'absorció, la biodisponibilitat per via oral i la penetració en el sistema nerviós central.

b) Allargar el temps de semivida i, així, intentar reduir la incidència de recurrències de la cefalea.

En la taula 1 es presenten els trets farmacocinètics més importants dels triptans comercialitzats. **La rellevància clínica d'aquestes diferències farmacocinètiques està encara per demostrar<sup>18</sup>.**

c) Augmentar el percentatge de pacients que responen al fàrmac: aproximadament, un 25 % de pacients no respondrien al sumatriptan i, tot i que s'ha apuntat que l'eficàcia del fàrmac tindria un sostre, no se'n coneix bé la causa. **Cal dir, però, que hi ha pocs assaigs que avaluin, de forma específica, si els pacients migranyosos que no responen a un**

triptan ho fan a un altre. Per a l'eletriptan, només s'ha trobat un assaig que ha analitzat l'eficàcia en pacients que no han tolerat o no han respost al sumatriptan.

d) Millorar la seguretat: reduir la incidència de dolor toràcic i minimitzar el potencial addictiu i les cefalees de rebot per abús d'analgèsics, ergòtics i/o triptans.

L'anàlisi comparativa d'**eficàcia** i de **seguretat** s'ha fet fonamentalment amb la resta de triptans. S'entén que hi ha moltes opcions farmacològiques per al tractament de la crisi aguda, [analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), ergòtics], però que el que avaluem fonamentalment en aquesta revisió és si algun dels triptans aporta avantatges clínicament rellevants respecte dels altres en el moment en què està indicada la seva administració.

Taula 1 - FARMACOCINÈTICA COMPARADA AMB ALTRES TRIPTANS PER VIA ORAL

PARÀMETRE	Sumatriptan 100 mg	Almotriptan 12,5 mg	Eletriptan 40-80 mg	Naratriptan 2,5 mg	Rizatriptan 10 mg	Zolmitriptan 2,5 mg
Cmàx. (ng/ml)	54 - 78,4	49,5	80 - 150	7,8 - 14,4	20	1,3 - 4
Tmàx. (h)	1,5 - 2,3	1,4 - 3,8	1 - 2*	0,8 - 4,1	1 - 3	0,5 - 6
Biodisponibilitat (%)	14	70 - 80	50	63 - 74	40 - 45	40 - 45
Tvm (h)	2	3,1 - 3,6	4 - 6	4,5 - 6,6	1,8 - 3	1,5 - 3
Unió de proteïnes (%)	14 - 21	?	80	28 - 31	14	25
Via metabòlica	MAO-A	Cito-P450, MAO-A	CitoP450	Cito-P450	MAO-A	Cito-P450, MAO-A
Volum de distribució (l/kg)	2,4 - 3,3	2,5	2,4	2,4 - 2,9	1,3 - 2,5	7 - 8
Liposolubilitat	Baixa	?	Alta	Alta	Alta	Alta

Cmàx.: concentració plasmàtica màxima (o "pic") del fàrmac; Tmàx.: temps en què apareix aquesta concentració màxima; MAO-A: monoaminoxidasa A; Cito-P450: complex enzimàtic del citocrom P450 oxidasa hepàtic.

\*El Tmàx. de l'eletriptan és d'una hora en voluntaris sans i de dues hores en pacients migranyosos<sup>8</sup>.

\*\*Taula adaptada de<sup>3,4,5,8,18,19,20</sup>.

## 1. EFICÀCIA

S'ha avaluat l'eficàcia en una o, com a molt, en tres crisis de migranya consecutives i s'ha comparat amb placebo, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o Cafergot. L'eletriptan és superior al placebo per al dolor, els símptomes associats a la migranya i la discapacitat.

En una de les comparacions amb sumatriptan, només la dosi d'eletriptan de 80 mg demostra superioritat respecte del sumatriptan 100 mg. En les altres dues comparacions, les dosis d'eletriptan de 40 mg i de 80 mg són superiors per a l'alleujament del dolor. El guany terapèutic que aporta l'eletriptan 40 mg (dosi habitualment recomanada), respecte del sumatriptan 100 mg, arriba, com a molt, al 10 % de pacients. No es detecten diferències en altres variables com ara la utilització de medicació de rescat i les recurrències. Quan s'ha comparat amb zolmitriptan o naratriptan, només s'han emprat les dosis del fàrmac comparador baixes. En aquests casos, només l'eletriptan 80 mg ha estat superior a

zolmitriptan 2,5 mg, mentre que l'eletriptan 40 mg ha estat superior al naratriptan 2,5 mg en la millora del dolor. Quan es compara amb Cafergot, l'eletriptan es mostra clarament superior per a l'alleujament del dolor (33 % respecte de 54 % amb eletriptan de 40 mg), el tractament dels símptomes associats a la migranya, la discapacitat funcional i la utilització de medicació de rescat. La recurrència de cefalees, però, és clarament superior a la del Cafergot (21 % amb eletriptan 40 mg respecte de 12 % amb Cafergot? ).

*Conclusió: eficàcia lleugerament superior a la del sumatriptan 100 mg i lleugerament superior a la del naratriptan 2,5 mg. Eficàcia probablement superior a la del Cafergot (ergotamina+cafeïna).*

## **2. SEGURETAT**

Tot i que la informació quant a la seguretat és limitada, no sembla que hi hagi grans diferències ni en la incidència ni en el tipus d'efectes indesitjables entre l'eletriptan i la resta de triptans.

Les qüestions clau a debatre, quant a la seguretat, es trobarien en la incidència de dolor toràcic (i específicament en la incidència de cardiopatia isquèmica) i en el possible risc tant d'addicció com de cefalea de rebot que acompanya el potencial addictiu d'aquests productes. Fins a un 4 % dels pacients inclosos en els assaigs clínics (respecte d'un 1 % – 3 % dels tractats amb placebo) i fins a un 15 % de pacients supervisats en la pràctica clínica habitual i tractats amb triptans poden tenir símptomes toràcics d'etiologia diversa: pesadesa, sensació d'opressió i/o dolor al pit, al coll o la gola. El dolor toràcic isquèmic és molt infreqüent en pacients sense antecedents d'isquèmia miocàrdica, però sí que s'han descrit casos aïllats d'angina cardíaca i d'infarts en pacients amb antecedents. No s'han pogut demostrar diferències rellevants en la incidència de dolor toràcic entre els diferents triptans comercialitzats. La informació de què disposem pel que fa a l'eletriptan és encara menor. No tenim informació quant al possible potencial addictiu del producte ni al risc de cefalea de rebot per la utilització a llarg termini.

*Conclusió: Seguretat similar, ja que no sembla que hi hagin grans diferències ni en el perfil ni en la incidència de reaccions adverses entre els triptans.*

## **3. PAUTA**

Les pautes d'administració dels diferents triptans són similars. Per tant, no constitueixen un criteri a l'hora d'optar per un tractament o un altre.

*Conclusió: Pauta similar a la de la resta de triptans i fàrmacs d'elecció en el tractament de la migranya.*

#### 4. COST

Es detalla a la taula 2.

PRINCIPI ACTIU Dosi usual inicial	PVP euros Dosi baixa	PVP euros Dosi alta
Dihidroergotamina 3 mg - 6 mg	0,24 €	0,483 €
Naratriptan 2,5 mg - 5 mg	5,78 €	11,57 €
Sumatriptan 50 mg – 100 mg	6,725 €	13,25 €
Zolmitriptan 2,5 mg - 5 mg	6,75 €	13,5 €
Rizatriptan 10 mg - 20 mg	8,12 €	16,24 €
<b>Eletriptan 40 mg – 80 mg</b>	<b>8,12 €</b>	<b>16,24 €</b>
Almotriptan 12,5 mg – 25 mg	8,86 €	17,72 €

PVP: preu de venda al públic

En cas d'administrar un antiemètic concomitantment, per exemple, metoclopramida, cal afegir al PVP 2,7€.

*Conclusió: Cost del tractament de la crisi aguda superior al de la majoria dels altres triptans i molt superior al de la dihidroergotamina.*

#### 5. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa Tècnica. Eletriptan. Pfizer. Any\*\*\*.
2. Anònim. Eletriptan. Regional Drug and Therapeutics Centre 2002;50:may.
3. Milton KA, Scott NR, Allen JM, Abel S, Jenkins VC, James GC, Rance DJ, Eve MD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> Agonist Eletriptan following Intravenous and Oral Administration. Journal of Clinical Pharmacology 2002;42:528-39.
4. Shah AK, Harris SC, Greenhalgh C, Morganroth J. The pharmacokinetics and safety of single escalating oral doses of eletriptan. Journal of Clinical Pharmacology 2002;42:520-7.
5. Anonymous. Eletriptan (Relpax) for migraine. Med Lett Drugs Ther 2003;45:33-4.
6. Eletriptan Steering Committee in Japan. Efficacy and safety of eletriptan 20 mg, 40 mg and 80 mg in Japanese migraineurs. Cephalalgia 2002; 22:416-23.
7. Wells NE, Steiner TJ. Effectiveness of Eletriptan in Reducing Time Loss Caused by Migraine Attacks. Pharmacoeconomics 2000;18:557-66.
8. Sandrini G, Farkkila M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002;59:1210-7.
9. Stark R, Dahlof C, Huaghie S, Hettiarachchi J on behalf of the Eletriptan Steering Committee. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment fo migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. Cephalalgia 2002;22:23-32.
10. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000 Jan 11;54:156-63.
11. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA, Eletriptan for acute migraine. Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD003224.
12. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. Headache 2003;43:214-22.
13. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and Safety of Oral Eletriptan and Ergotamine plus Caffeine (Cafergot<sup>®</sup>) in the

- Acute Treatment of Migraine: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison. *European Neurology* 2002;47:99-107.
14. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
  15. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
  16. Anònim. Migraine Special Issue. *Bandolier Extra*. January 2002.
  17. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain* 2002;97:247-57.
  18. Swidan S. Review of Treatment Strategies for Successful Migraine Management. Focus on Efficacy and Safety of Triptans. *P&T* 2002;27:402-9.
  19. Deleu D, Hanssens Y. Current and Emerging Second-Generation Triptans in Acute Migraine Therapy: A Comparative Review. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000;40:687-700.
  20. Tfelt-Hansen P, de Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine: A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-87.
  21. Steiner TJ, Diener HC, McGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR. *Cephalalgia* 2003;23:942-52.
  22. Garcia-Ramos G, McGregor EA, Hilliard B, Bordini CA, Leston J, Hettiarachchi J. Comparative efficacy of eletriptan vs naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2003;23:869-76.
  23. Farkkila M, Olesen J, Dahlof C, Stovner LJ, ter Bruggen JP, Rasmussen S, Muirhead N, Sikes C. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous or poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003;23:463-71.

## 6. DICTAMEN

No suposa cap avenç terapèutic. El tractament de la crisi aguda de migranya s'ha de fer de forma esglaonada. Existeixen diverses opcions farmacològiques per al tractament, entre les quals hi ha els triptans. La revisió de les evidències existents fins al moment amb eletriptan mostra que, tot i que en les dosis recomanades en el tractament (40 mg) l'eficàcia és superior a la del sumatriptan 100 mg i a la del naratriptan 2,5 mg, la rellevància clínica d'aquestes diferències és petita i el situen com a una opció més en el tractament.

## Assaigs clínics amb eletriptan comparatius amb fàrmacs actius

Referència (Autor, any)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Grups de comparació i pauta de tractament	Resultats d'eficàcia (estat final vs inici estudi)	Comentaris
Goadsby PJ 2000	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel  Objectiu: avaluar l'eficàcia i seguretat dels tractaments  Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores	857 migranyosos ambulatoris inclosos i 692 tractats i avaluats Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 20, 40 o 80 mg Sumatriptan via oral 100 mg Placebo	Millora del dolor a les 2 hores: 24%(30/126) placebo 55% (63/115) sumatriptan 54% (70/129) eletriptan 20 mg 65% (76/117) eletriptan 40 mg 77% (91/118) eletriptan 80 mg (p<0,001 per E80 vs S100)	Recurrència de cefalees similar entre eletriptan i sumatriptan (28% E20, 34% E40, 32% E80, 33% S i 23% placebo) Us de medicació de rescat similar No diferències significatives seguretat entre tractaments actius
Sandrini G 2002	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel  Objectiu: avaluar l'eficàcia dels tractaments  Variable principal: resposta al dolor després de 1 hora	1.008 migranyosos i 774 avaluats. Tractament de 3 atacs de migranya consecutius Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 40 o 80 mg Sumatriptan via oral 50 o 100 mg Placebo	Millora del dolor a les 2 hores: 31% (25/80) placebo 50% (88/176) sumatriptan 50 mg 53% (85/160) sumatriptan 100 mg 64% (108/169) eletriptan 40 mg 67% (107/160) eletriptan 80 mg (p<0,05 per a l'E vs S)	El percentatge de pacients que milloraren després de tractar 3 crisis fou superior per E80 mg vs S (p<0,05) Menys recurrències amb E40 (19%) que amb S100 (27%) No diferències significatives seguretat entre tractaments actius
Mathew NT, 2003	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel  Objectiu: eficàcia dels tractaments  Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores	2.113 migranyosos Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 40 mg Sumatriptan via oral 100 mg Placebo	26% placebo 59% sumatriptan 100 mg 67% eletriptan 40 mg (p<0,001 per E vs S)	Eficàcia superior d'E per les variables secundàries No diferències significatives seguretat entre tractaments actius
Steiner D, 2003	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel  Objectiu: eficàcia dels tractaments  Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores	1.587 migranyosos (1.337 amb crisis i 1.312 tractats) Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 40 o 80 mg Zolmitriptan 2,5 mg Placebo Ratio aleatorització 3:3:3:1	Millora del dolor a les 2 hores: 64% eletriptan 40 mg 74% eletriptan 80 mg 60% zolmitriptan 2,5 mg 22% placebo	E80 millor que zolmitriptan i tots millor que placebo E80 millor que zolmitriptan per moltes variables secundàries E40 sense diferències en la majoria de variables % recurrències: Ben tolerats, no diferències seguretat entre tractaments
Garcia-Ramos, 2003	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel  Objectiu: eficàcia dels tractaments  Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores	548 migranyosos ( i 483 tractats)  Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 40 mg Naratriptan 2,5 mg Placebo	Millora del dolor a les 2 hores: 56% amb eletriptan 42% amb naratriptan 31% amb placebo	Diferències significatives a favor d'eletriptan en la millora del dolor a les 2, 4 hores i en el % d'ús de medicació rescat (15% vs 27%) Ambdós tractaments ben tolerats sense diferències en la seguretat
Diener HC, 2002	AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel	937 migranyosos inclosos i 733 tractats i avaluats Diagnòstic segons criteris IHS	Eletriptan 40 o 80 mg Cafergot®(1 mg ergotamina+100 mg cafeïna) 2 comprimits	Millora del dolor a les 2 hores: 21% (21/102) placebo 33% (65/197) Cafergot®	E millor que Cafergot® en els símptomes associats a migranya, incapacitat funcional

	<p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i seguretat dels tractaments</p> <p>Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores</p>			<p>54% (111/206) eletriptan 40 mg 68% (142/209) eletriptan 80 mg (p&lt;0,001 E vs placebo o Cafergot®)</p>	<p>Menys recurrències amb el Cafergot® que amb E (21% E40, 22% E80 i 12% C) No diferències significatives seguretat entre tractaments actius</p>
Farkkila M, 2003	<p>AC aleatoritzat, multicèntric, doble cec, paral·lel</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia i seguretat dels tractaments</p> <p>Variable principal: resposta al dolor després de 2 hores</p>	<p>446 migranyosos que no havien tolerat o no havien respost al sumatriptan Diagnòstic segons criteris IHS</p>	<p>Eletriptan 40 mg (188) Eletriptan 80 mg (177) Placebo (87 pacients)</p>	<p>Millora del dolor després de 2 hores: 59% eletriptan 40 mg 70% eletriptan 80 mg 30% placebo</p>	<p>Diferències estadísticament significatives enfront placebo i d'E 80 enfront E40. Efectes indesitjats més freqüents a dosis més altes</p>

AC: assaig clínic; E:eletriptan; S:sumatriptan