

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eletriptan Mylan 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää eletriptaanihydrobromidia määrän, joka vastaa 40 mg:aa eletriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 68,0 mg vedetöntä laktoosia ja 0,28 mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

40 mg: Pyöreä (8,2 mm), kaksoiskupera, oranssinvärinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella ”EL2”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten esioireisen tai esioireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuuttiin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eletriptan Mylan -tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian migreenipäänsäryn alettua, mutta valmiste on tehokas myös myöhemmin migreenikohtauksen aikana otettuna.

Eletriptaani tulee ottaa ainoastaan migreenikohtauksen päänsärkyvaiheessa, koska sen ei ole todettu estävän migreenipäänsärkyä, jos se otetaan esioireiden aikana.

Eletriptaania ei pidä käyttää estohoitoon.

*Aikuiset (18–65-vuotiaat):*

Suosittelu aloitusannos on 40 mg.

*Jos päänsärky uusiutuu 24 tunnin kuluessa:* Jos migreenipäänsärky uusiutuu 24 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen aikaansaamasta hoitovasteesta, toisen samanvahvuisen eletriptaaniannoksen on todettu olevan tehokas uusintakohtauksen hoidossa. Jos potilas tarvitsee toisen annoksen, sen saa ottaa aikaisintaan kahden tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

*Jos hoitovastetta ei saavuteta:* Jos ensimmäinen annos ei tehoa päänsärkyyn kahden tunnin kuluessa, saman kohtauksen hoitoon ei tule ottaa toista annosta, koska toisen annoksen tehoa ei ole riittävästi

varmistettu kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisten tutkimusten mukaan potilailla, joilla hoito ei ole tehonnut yhdessä kohtauksessa, saavutetaan kuitenkin todennäköisesti vaste myöhempien kohtausten hoidossa.

Potilaat, joilla 40 mg:n annos ei aikaansaa tyydyttävää tehoa asianmukaisen hoitokokeilun jälkeen (esim. lääke hyvin siedetty ja kaksi kohtausta kolmesta ilman hoitovastetta), voidaan hoitaa tehokkaasti antamalla 80 mg (2 x 40 mg) seuraavien migreenikohtausten yhteydessä (ks. kohta 5.1). Seuraava 80 mg:n annos tulisi ottaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg (ks. kohta 4.8).

### ***Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)***

Eletriptaanin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 65-vuotiaille potilaille ei ole arvioitu järjestelmällisesti, mikä johtuu iäkkäiden potilaiden vähäisestä määrästä kliinisissä tutkimuksissa. Siksi Eletriptan Mylan -valmisteen käyttöä iäkkäille potilaille ei suositella.

### ***Pediatriset potilaat***

#### **Nuoret (12–17-vuotiaat)**

Eletriptaanin tehoa 12–17-vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### **Lapset (6–11-vuotiaat)**

Eletriptaanin turvallisuutta ja tehoa 6–11-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### ***Maksan vajaatoimintapotilaat***

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Koska eletriptaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sitä ei saa käyttää tällaisille potilaille.

### ***Munuaisten vajaatoimintapotilaat***

Munuaisten vajaatoiminta moninkertaistaa eletriptaanin verenpainevaikutukset (ks. kohta 4.4). Siksi potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltava aloitusannos on 20 mg. Enimmäisvuorokausiannos on 40 mg. Eletriptan Mylan on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### **Antotapa**

Suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Eletriptaani on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat/joilla on

- yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- keskivaikeasti tai vaikeasti kohonnut verenpaine tai hoitamaton lievästi kohonnut verenpaine.
- todettu sepelvaltimotauti, mukaan lukien iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, sairastettu sydäninfarkti tai todettu kivuton iskemia). Potilaat, joilla on sepelvaltimospasmi (Prinzmetal-angina), objektiivisiä tai subjektiivisiä iskeemisen sydänsairauden oireita.
- merkittäviä rytmihäiriötä tai merkittävä sydämen vajaatoiminta.
- ääreisverisuonisairaus.

- anamneesissa aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).
- käyttäneet ergotamiinia tai ergotamiinijohdoksia (mukaan lukien metysergidi) eletriptaaniannosta edeltävien tai seuraavien 24 tunnin aikana (ks. kohta 4.5).
- muiden 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistien samanaikaista käyttöä eletriptaanin kanssa.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eletriptaania ei saa käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, josamysiinin ja proteaasineistä (ritonaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri) kanssa.

Eletriptaania saa käyttää vain silloin, kun migreenidiagnoosi on vahvistettu. Valmistetta ei ole tarkoitettu hemiplegisen, oftalmoplegisen eikä basilaarisen migreenin hoitoon.

Eletriptaania ei saa käyttää epätyypillisen päänsäryn hoitoon, eli esimerkiksi päänsärkyyn, joka voi johtua mahdollisesti vakavasta tilasta (aivoinfarkti, aneurysman repeämä), jossa aivoverisuonten supistuminen voi olla vahingollista.

Eletriptaanin käyttöön voi liittyä ohimeneviä oireita, mukaan lukien rintakipua ja puristavaa tunnetta rinnassa, mikä voi olla voimakastakin ja ulottua nieluun (ks. kohta 4.8). Jos tällaisten oireiden epäillä johtuvan iskeemisestä sydänsairaudesta, eletriptaanin käyttö on keskeytettävä ja potilas on tutkittava asianmukaisesti.

##### Sydämen vajaatoimintapotilaat

Eletriptaania ei saa määrätä ennen potilaan tilan arviointia, silloin kun potilaalla saattaa olla diagnosoimaton sydänsairaus tai riski sairastua sepelvaltimotautiin (esimerkiksi potilaat, joilla on kohonnut verenpaine tai diabetes, tupakoijat tai nikotiinikorvaushoidon käyttäjät, yli 40-vuotiaat miehet, postmenopausaaliset naiset sekä potilaat, joiden suvussa esiintyy runsaasti sepelvaltimotautia). Sydäntutkimuksissa ei välttämättä tunnisteta kaikkia potilaita, joilla on sydänsairaus, ja joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistihoidon aikana on ilmennyt vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole ollut perussairautena mitään sydän- ja verisuonisairautta. Eletriptaani on vasta-aiheinen potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.3).

5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistien käyttöön on liittynyt sepelvaltimoiden spasmeja. 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina haittavaikutuksina sydänlihaksen iskemiaa tai infarkteja.

Haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, jos triptaaneja ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä kasvirohdosvalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Kun eletriptaanin hoitoannos on 60 mg tai suurempi, verenpaineen on todettu kohoavan lievästi ja ohimenevästi. Tällaiseen verenpaineen nousuun ei kliinisessä tutkimusohjelmassa ole kuitenkaan liittynyt kliinisiä jälkitiloja. Vaikutus oli paljon suurempi munuaisten vajaatoimintapotilailla ja iäkkäillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla systolinen verenpaine kohosi keskimäärin enintään 14–17 mmHg (terveillä tutkimushenkilöillä 3 mmHg) ja diastolinen verenpaine enintään 14–21 mmHg (terveillä tutkimushenkilöillä 4 mmHg). Iäkkäillä tutkimushenkilöillä systolinen verenpaine kohosi keskimäärin enintään 23 mmHg ja nuorilla aikuisilla 13 mmHg (lumelääkettä saaneilla tutkimushenkilöillä 8 mmHg). Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu verenpaineen kohoamista myös potilailla, joiden käyttämä eletriptaaniannos oli 20 mg ja 40 mg, sekä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja alle 65-vuotiailla potilailla.

##### Särkylääkepäänsärky

Minkä tahansa päänsärkyyn tarkoitetun kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos tällainen tilanne tulee eteen tai sitä epäillään, on käännettävä lääkärin puoleen ja hoito on keskeytettävä. Diagnoosia särkyllä päänsärystä on syytä epäillä potilailla, joilla on usein esiintyvää tai päivittäistä päänsärkyä säännöllisestä päänsärkyllä kytystä huolimatta (tai sen vuoksi).

#### Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia) on raportoitu, kun triptaaneja on annettu samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa. Reaktiot voivat olla vaikeita. Jos samanaikainen hoito eletriptaanilla ja SSRI- tai SNRI-lääkkeellä on kliinisesti perusteltua, potilasta olisi seurattava asianmukaisesti, erityisesti hoitoa aloitettaessa, annosta suurennettaessa tai lisättäessä lääkitykseen jokin muu serotonerginen lääke (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää myös paraoranssia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkkeiden vaikutus eletriptaanin

Keskeisissä eletriptaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä yhteisvaikutuksista beetasalpaajien, trisyklisen masennuslääkkeiden, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien eikä flunaritsiinin kanssa. Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia eletriptaanilla ja edellä mainituilla lääkeaineilla (lukuun ottamatta propranololia, ks. teksti jäljempänä) ei kuitenkaan ole tehty.

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan seuraavat lääkkeet eivät todennäköisesti vaikuta eletriptaanin farmakokineettiin ominaisuuksiin: beetasalpaajat, trisykliset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, estrogeenikorvaushoitovalmisteet, estrogeeniä sisältävät suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja kalsiuminestäjät.

Eletriptaani ei ole MAO:n substraatti. Siksi eletriptaanin ja MAO:n estäjien välillä ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia eikä niillä ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa propranololi (160 mg), verapamiili (480 mg) ja flukonatsoli (100 mg) suurensivat eletriptaanin  $C_{max}$ -arvon 1,1-, 2,2- ja 1,4-kertaiseksi. Nämä samat lääkeaineet suurensivat eletriptaanin AUC-arvon vastaavasti 1,3-, 2,7- ja 2,0-kertaiseksi. Näitä vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä, koska niihin ei liittynyt verenpaineen kohoamista eikä haittatapahtumia eletriptaanimonoterapiaan verrattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että spesifiset ja vahvat CYP3A4:n estäjät erytromysiini (1 000 mg) ja ketokonatsoli (400 mg) suurentavat eletriptaanin  $C_{max}$  -arvoa (2- ja 2,7-kertainen) ja AUC-arvoa (3,6- ja 5,9-kertainen) huomattavasti. Tähän altistuksen suurenemiseen liittyi eletriptaanin puoliintumisaajan ( $t_{1/2}$ ) piteneminen 4,6 tunnista 7,1 tuntiin erytromysiinin kanssa ja 4,8 tunnista 8,3 tuntiin ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 5.2). Siksi vahvoja CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, erytromysiiniä, klaritromysiiniä, josamysiiniä ja proteaasinestäjiä (ritonaviri, indinaviiri ja nefinaviiri), ei pidä käyttää samanaikaisesti eletriptaanin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin suun kautta kofeiini-ergotamiini-yhdistelmävalmistetta yhden ja kahden tunnin kuluttua eletriptaaniannoksesta, todettiin vähäinen mutta additiivinen verenpaineen nousu, joka oli ennustettavissa näiden kahden lääkkeen farmakologian perusteella. Siksi

suositellaan, ettei potilas ottaisi eletriptaanin antoa seuraavien 24 tunnin aikana ergotamiinia tai muita ergotamiinityyppisiä lääkkeitä (esimerkiksi dihydroergotamiinia). Samoin potilaan tulee odottaa vähintään 24 tuntia, ennen kuin hän ottaa eletriptaanin sisältävän valmisteen oton jälkeen.

#### Eletriptaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

*In vitro* tai *in vivo* ei ole saatu näyttöä siitä, että eletriptaani estäisi tai indusoi hoitoannoksina (ja niihin liittyvinä pitoisuuksina) sytokromi P450 -entsyymejä (mukaan lukien lääkkeitä metaboloivat CYP3A4-entsyymit). Siksi on epätodennäköistä, että eletriptaani aiheuttaisi näiden entsyymien kautta välittyviä kliinisesti tärkeitä lääkeyhteisvaikutuksia.

#### *Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja serotoniinioireyhtymä*

Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) ja triptaanien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu serotoniinioireyhtymään sopivia oireita (kuten mielen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus ja hermo-  
lihaskiput) (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kliinisiä tutkimustuloksia raskaudenaikaisesta altistuksesta eletriptaanille ei ole. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu, että eletriptaanilla olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen. Eletriptan Mylan -tabletteja tulee käyttää raskausaikana vain, jos se on selkeästi tarpeen.

#### Imetys

Eletriptaani erittyy äidinmaitoon. Tutkimuksessa, johon osallistui 8 naista, annettiin kerta-annoksena 80 mg eletriptaania: eletriptaanin kokonaismäärä äidinmaidossa oli 24 tunnin ajanjaksolla keskimäärin 0,02 % annoksesta. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava harkittaessa eletriptaanin määräämistä imettäville naisille. Imeväisen altistuminen voidaan minimoida välttämällä imettämistä 24 tunnin ajan hoidosta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Eletriptaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Migreeni tai eletriptaanihoito voi aiheuttaa joillekin potilaille tokkuraisuutta tai heitehuimausta. Siksi potilasta on neuvottava arvioimaan kykyään suoriutua monimutkaisista tehtävistä, kuten ajamisesta migreenikohtauksen aikana ja Eletriptan Mylanin annon jälkeen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto valmisteen turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa yli 5 000 tutkimushenkilölle on annettu yksi tai kaksi 20, 40 tai 80 mg:n eletriptaaniannosta. Yleisimmien todettujen haittavaikutukset olivat voimattomuus, uneliaisuus, pahoinvointi ja heitehuimaus. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytetyt annokset olivat 20 mg, 40 mg ja 80 mg, haittavaikutusten ilmaantuvuuden osoitettiin olevan annoksesta riippuvaista.

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

#### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa hoitoannoksia saaneilla potilailla ilmoitettiin jäljempänä mainittuja haittavaikutuksia (joiden ilmaantuvuus oli  $\geq 1\%$  ja enemmän kuin lumelääkkeellä). Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Nielutulehdus ja riniitti
Harvinainen	Hengitystieinfektio
<b>Veri ja imukudos</b>	
Harvinainen	Lymfadenopatia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>	
Melko harvinainen	Anoreksia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen	Poikkeava ajattelu, agitaatio, sekavuus, depersonalisaatio, euforia, masennus ja unettomuus
Harvinainen	Tunne-elämän labiilius
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, kihelmöinti tai epänormaalit tuntemukset, lisääntynyt lihasjänteys, heikentynyt tuntoaisti ja lihasheikkous
Melko harvinainen	Vapina, lisääntynyt tuntoherkkyys, ataksia, hypokinesia, puhehäiriö, stupor ja makuaistin häiriö
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt, silmäkipu, silmien valonarkuus ja kyynelmuodostuksen häiriö
Harvinainen	Silmän sidekalvotulehdus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleinen	Kiertohuimaus
Melko harvinainen	Korvakipu, korvien soiminen
<b>Sydän</b>	
Yleinen	Sydämentykytys ja takykardia
Harvinainen	Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Kasvojen punoitus ja kuumeitus
Melko harvinainen	Ääreisverisuonihäiriö
Harvinainen	Sokki
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Kiristävä tunne kurkussa
Melko harvinainen	Hengenahdistus, hengityshäiriö ja haukottelu

Harvinainen	Astma ja äänenmuutokset
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, suun kuivuminen ja dyspepsia
Melko harvinainen	Ripuli ja kielitulehdus
Harvinainen	Ummetus, ruokatorvitulehdus, kielen turvotus ja röyhtäily
<b>Maksa ja sappi</b>	
Harvinainen	Hyperbilirubinemia ja suurentunut ASAT-arvo
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Hikoilu
Melko harvinainen	Ihottuma ja kutina
Harvinainen	Iho-oireet ja nokkosihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	Lihaskipu, selkäkipu
Melko harvinainen	Nivelkipu, artroosi ja luukipu
Harvinainen	Niveltulehdus, lihassairaus ja lihasten nykiminen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinainen	Lisääntynyt virtsaamistiheys, häiriö virtsateiden toiminnassa ja runsasvirtsaisuus
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Harvinainen	Kipu rinnoissa ja runsaat kuukautiset
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Lämmön tunne, voimattomuus, rintakehän oireet (kipu, puristava tunne, paineentunne) vilunväristykset ja kipu
Melko harvinainen	Sairaudentunne, kasvojen turvotus, jano, turvotus ja ääreisturvotus

Eletriptaanilla ilmenneet yleiset haittavaikutukset ovat sellaisia, joita tyypillisesti ilmoitetaan 5-HT<sub>1</sub>-agonisteihin kuuluvilla lääkeaineilla.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

*Immuunijärjestelmä:* Allergiset reaktiot, joista osa voi olla vakavia, angioedeema mukaan lukien.

*Hermosto:* Serotoniinioireyhtymä, muutamassa harvinaisessa tapauksessa pyörtymiskohtaus, aivohalvaus.

*Sydän:* Rasitusrintakipu tai sydäninfarkti, sepelvaltimospasmi.

*Verisuonisto:* Kohonnut verenpaine.

*Ruoansulatuselimistö:* Kuten joillakin muilla 5HT<sub>1B/1D</sub>-agonisteilla, joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu iskeeminen koliitti. Oksentelu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Tutkimushenkilöille on annettu kerta-annoksena 120 mg ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Tämän lääkeaineryhmän farmakologisten ominaisuuksien vuoksi yliannostus voi kuitenkin aiheuttaa verenpaineen kohoamista tai muita vakavia sydän- ja verisuonioireita.

Yliannostuksessa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista tukihoitoa. Eletriptaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 4 tuntia; siksi potilasta on seurattava ja yleistä tukihoitoa annettava vähintään 20 tunnin ajan eletriptaanin yliannostuksen jälkeen tai niin kauan kuin merkit ja oireet kestävät.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin eletriptaanipitoisuuksiin ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Migreenilääkkeet, selektiiviset 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistit  
ATC-koodi: NO2CC06

#### Vaikutusmekanismi

Eletriptaani on verisuonten 5-HT<sub>1B</sub>- ja hermosolujen 5-HT<sub>1D</sub>-reseptorien selektiivinen agonisti. Eletriptaanilla on myös suuri affiniteetti 5-HT<sub>1F</sub>-reseptoriin, mikä voi olla osatekijä eletriptaanin vaikutusmekanismeissa migreenin hoidossa. Eletriptaanilla on kohtalainen affiniteetti ihmisen rekombinantteihin 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>1E</sub>- ja 5-HT<sub>7</sub>-reseptoreihin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Eletriptaanin turvallisuutta ja tehoa migreenin akuuttihoitossa on arvioitu 10 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneet yli 6 000 potilasta (kaikki hoitoryhmät) saivat 20–80 mg:n annoksia. Päänsärky lievittyi jo 30 minuutin kuluttua suun kautta annostelusta. Hoitovaste (eli keskivaikean tai vaikean päänsärkykivun joko loppuminen tai lievittyminen lieväksi kivuksi) saavutettiin 2 tunnin kuluttua annostelusta 80 mg:n annoksella 59–77 %:lla, 40 mg:n annoksella 54–65 %:lla, 20 mg:n annoksella 47–54 %:lla ja lumelääkkeellä 19–40 %:lla. Eletriptaani oli tehokas myös muiden migreeniin liittyvien oireiden, kuten oksentelun, pahoinvoinnin, valonarkuuden ja ääniherkkyyden, hoidossa.

Suositus annoksen titraamisesta 80 mg:aan perustuu avoimiin pitkäaikaistutkimuksiin ja yhteen lyhytkestoiseen kaksoissokkotutkimukseen, joiden tulokset antoivat viitteen tilastollisesta merkitsevyydestä.

Eletriptaani säilyttää tehonsa kuukautisiin liittyvässä migreenissä. Ennako-oireiden aikana otettuna eletriptaanin ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä, ja siksi valmistetta tulee ottaa vain päänsärkyvaiheen aikana.

Lumekontrolloimattomassa farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin, että 80 mg:n eletriptaani-annos nosti verenpainetta enemmän munuaisten vajaatoimintapotilailla kuin terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.4.). Tämä tulos ei ole selitettävissä farmakokineettisillä muutoksilla vaan kyseessä saattaa olla eletriptaanille spesifinen farmakodynaaminen vaste



munuaisten vajaatoimintapotilailla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu eletriptaani imeytyy maha-suolikanavasta nopeasti ja hyvin (vähintään 81 %). Suun kautta annossa absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 % sekä miehillä että naisilla. Lääkkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika ( $T_{\max}$ , mediaani) oli 1,5 tuntia suun kautta annostelussa.

Eletriptaanin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot suurenevät noin 20–30 %, kun se otettiin suun kautta runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Kun se otettiin migreenikohtauksen aikana suun kautta, AUC pieneni noin 30 % ja  $T_{\max}$  piteni 2,8 tuntiin.

Toistuvassa annossa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa) 5–7 päivän ajan eletriptaanin farmakokinetiikka pysyi lineaarisena ja kertyminen oli odotettua. Suurten annosten (40 mg 3 kertaa vuorokaudessa ja 80 mg 2 kertaa vuorokaudessa) toistuvassa annossa eletriptaanin kertyminen 7 päivän aikana oli arvioitua suurempaa (noin 40 %).

### Jakautuminen

Laskimoon annetun eletriptaanin jakautumistilavuus on 138 litraa, mikä kertoo sen jakautumisesta kudoksiin. Eletriptaani sitoutuu proteiineihin vain kohtalaisesti (noin 85 %).

### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että eletriptaani metaboloituu ensisijaisesti maksan sytokromi P450-entsyymi CYP3A4:n vaikutuksesta. Tätä havaintoa tukee plasman eletriptaanipitoisuuden suureneminen annettaessa samanaikaisesti erytromysiiniä ja ketokonatsolia, jotka ovat tunnetusti selektiivisiä ja vahvoja CYP3A4:n estäjiä. *In vitro* -tutkimusten mukaan myös CYP2D6 osallistuu vähäisessä määrin eletriptaanin metaboliaan, tosin kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu mitään näyttöä tämän entsyymin polymorfisuudesta.

$C^{14}$ -merkityn eletriptaanin annon jälkeen verenkierrossa todettiin kaksi päämetaboliittia, jotka muodostavat huomattavan osan plasman radioaktiivisuudesta. N-oksidaation kautta muodostuvalla metaboliitilla ei ole todettu aktiivisuutta *in vitro* -eläinmalleissa. N-demetylaation kautta muodostuva metaboliitti on todettu *in vitro* -eläinmalleissa vaikutukseltaan samankaltaiseksi kuin eletriptaani. Kolmatta plasman radioaktiivisuuden lähdettä ei ole muodollisesti tunnistettu, mutta se on mitä todennäköisimmin hydroksyloitujen metaboliittien seos. Näitä metaboliitteja on havaittu erittyvän myös virtsaan ja ulosteeseen.

N-demetyloituneen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa on vain 10–20 % eletriptaanipitoisuudesta, joten sen vaikutus eletriptaanin hoitotehtoon ei oletettavasti ole merkittävä.

### Eliminaatio

Laskimoon annetun eletriptaanin keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmassa on 36 l/h, minkä tuloksena puoliintumisaika plasmassa on noin 4 tuntia. Suun kautta annossa keskimääräinen munuaispuhdistuma on noin 3,9 l/h. Muuten kuin munuaisteitse tapahtuva puhdistuma on noin 90 % kokonaispuhdistumasta, mikä kertoo siitä, että eletriptaani eliminoituu ensisijaisesti metaboloitumalla.

### Lineaarisuus

Lineaarinen farmakokinetiikka osoitettiin klinisellä annosalueella (20–80 mg).

## Farmakokinetiikka erityisryhmillä

### *Sukupuoli*

Kliinis-farmakologisten tutkimusten meta-analyysi ja kliinisten tutkimustietojen populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittavat, ettei sukupuolella ole kliinisesti merkittävää vaikutusta plasman eletriptaanipitoisuuteen.

### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Puhdistuma pienenee jonkin verran (16 %), joskaan ei tilastollisesti merkitsevästi, ja siihen liittyy tilastollisesti merkitsevä puoliintumisaajan piteneminen (noin 4,4 tunnista 5,7 tuntiin) iäkkäillä (65–93-vuotiaat) verrattuna nuorempiin aikuisiin.

### *Nuoret (12–17-vuotiaat)*

Eletriptaanin (40 mg ja 80 mg) farmakokinetiikka nuorilla migreenipotilailla oli kohtausten välillä annettuna samankaltaista kuin terveillä aikuisilla.

### *Lapset (6–11-vuotiaat)*

Eletriptaanin puhdistuma on lapsilla ja nuorilla sama. Jakautumistilavuus on kuitenkin lapsilla pienempi. Siksi sama annos aikaansaa suuremman pitoisuuden plasmassa lapsilla kuin aikuisilla.

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Maksan vajaatoimintapotilailla (Child-Pugh A ja B) sekä AUC-arvon suureneminen (34 %) että puoliintumisaajan piteneminen oli tilastollisesti merkitsevää.  $C_{max}$ -arvo suureni hiukan (18 %). Tätä pientä altistuksen muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Lievää (kreatiniinipuhdistuma 61–89 ml/min), keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 31–60 ml/min) tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkimushenkilöillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia eletriptaanin farmakokinetiikassa eikä plasmaproteiineihin sitoutumisessa. Näillä potilailla todettiin verenpaineen kohoamista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen  
Vedetön laktoosi  
Kroskarmellosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste:*

Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Paraoranssi alumiinilakka (E110)  
Lesitiini (soija) (E322)  
Ksantaanikumi (E415)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

40 mg tabletti: PVC/Aclar-Al & OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus, joka sisältää 3, 4, 6, 6 x 1, 10, 10 x 1, 18, 20 kalvopäällystettyä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Box 23033  
10435 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

31254

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.6.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.9.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Eletriptan Mylan 40 mg filmdragerade tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller eletriptanhydrobromid motsvarande 40 mg eletriptan.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 68,00 mg vattenfri laktos och 0,28 mg para-orange.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

40 mg: Runda (8,2 mm), bikonvexa orangefärgade tabletter märkta med 'M' på ena sidan och "EL2" på andra sidan.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack hos vuxna, med eller utan aura.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Eletriptan Mylan bör tas vid första tecken på migränhuvudvärk, men är effektiva även när de tas i ett senare skede av migränattacken.

Det är ej visat att eletriptan förhindrar migränhuvudvärk om det tas under aurafasen, och därför ska Eletriptan Mylan endast tas under huvudvärksfasen av migrän.

Eletriptan ska ej användas profylaktiskt.

##### *Vuxna (18-65 år):*

Den rekommenderade initiala dosen är 40 mg.

*Om huvudvärken återkommer inom 24 timmar:* Om migränhuvudvärken återkommer inom 24 timmar efter ett initialt behandlingssvar, har ytterligare en dos av samma styrka av eletriptan visats vara effektiv för behandling av återfallet. Om en andra dos behövs, ska den tas tidigast 2 timmar efter den första dosen.

*Om inget behandlingssvar erhålls:* Om patienten inte svarar på den första dosen av eletriptan inom 2 timmar, ska inte samma attack behandlas med ytterligare en dos, eftersom kliniska prövningar inte har fastställt tillräcklig effekt med en andra dos under samma attack. Kliniska prövningar visar att patienter som inte svarar på behandlingen av en attack ändå sannolikt kommer att svara på behandlingen av en påföljande attack.

Patienter som inte erhåller tillfredsställande effekt efter att ha prövat 40 mg under en period (t.ex. god tolerabilitet och otillräckligt behandlingssvar vid 2 av 3 anfall), kan erhålla effektiv behandling med 80 mg (2x40 mg) under påföljande anfall (se avsnitt 5.1). En andra dos på 80 mg bör inte tas inom 24 timmar.

Den maximala dygnsdosen ska ej överstiga 80 mg (se avsnitt 4.8).

#### **Äldre (över 65 år)**

Säkerhet och effekt av eletriptan har inte utvärderats systematiskt hos patienter över 65 år, eftersom antalet patienter i kliniska prövningar har varit få i denna åldersgrupp. Eletriptan Mylan rekommenderas därför ej till äldre.

#### **Pediatrisk population**

##### **Ungdomar (12-17 år)**

Effekt för eletriptan för ungdomar i åldern 12 till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

##### **Barn (6-11 år)**

Säkerhet och effekt för eletriptan för barn i åldern 6 till 11 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### **Patienter med nedsatt leverfunktion**

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Då eletriptan inte har studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är det kontraindicerat hos dessa patienter.

#### **Patienter med nedsatt njurfunktion**

Då eletriptans påverkan på blodtrycket kan förstärkas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4) rekommenderas 20 mg som initial dos till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Maximal dygnsdos bör ej överstiga 40 mg.

Eletriptan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### **Administreringssätt**

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Eletriptan är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gravt nedsatt lever- eller njurfunktion
- medelsvår till svår hypertoni eller obehandlad mild hypertoni
- känd kranskärslsjukdom, inklusive ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt eller dokumenterad tyst ischemi). Patienter med vasospasm i kransartärer (Prinzmetals angina), objektiva eller subjektiva symtom på ischemisk hjärtsjukdom.
- signifikanta arytmier eller hjärtsvikt
- perifer kärlsjukdom
- en anamnes på cerebrovaskulär sjukdom (CVS) eller transitorisk ischemisk attack (TIA)
- administrering av ergotamin eller derivat av ergotamin (inklusive metysergid) inom 24 timmar före eller efter behandling med eletriptan (se avsnitt 4.5).
- samtidig administrering av andra 5HT<sub>1</sub>-receptoragonister och eletriptan.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Eletriptan bör inte användas tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare t ex ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och proteashämmare (ritonavir, indinavir och nelfinavir).

Eletriptan ska endast användas då en klar migrändiagnos har fastställts. Eletriptan är inte indicerat för behandling av hemiplegisk, oftalmoplegisk eller basilarismigrän.

Eletriptan ska inte ges som behandling av "atypisk" huvudvärk, d v s huvudvärk som skulle kunna bero på ett potentiellt allvarligt tillstånd (stroke, rupturerat aneurysm) där cerebro-vaskulär vasokonstriktion kan vara skadlig.

Eletriptan kan vara associerat med övergående symtom som bröstsmärta och en åtstramande känsla som kan vara intensiv och omfatta halsen (se avsnitt 4.8). När sådana symtom misstänks vara tecken på ischemisk hjärtsjukdom ska ingen ytterligare dos ges och en lämplig utvärdering ska göras.

#### Patienter med nedsatt hjärtfunktion

En utvärdering bör göras före behandling med eletriptan hos patienter där en oupptäckt hjärtsjukdom är sannolik eller patienter med risk för kranskärlssjukdom t.ex. patienter med hypertoni, diabetiker, rökare, användare av nikotinsubstitut, män över 40 år, postmenopausala kvinnor och patienter med stark familjär anamnes på kranskärlssjukdom. Det är inte säkert att en kardiell utvärdering identifierar samtliga patienter med hjärtsjukdom.

I vissa mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtkomplikationer inträffat hos patienter utan underliggande kardiovaskulär sjukdom vid behandling med 5-HT<sub>1</sub>-agonister. Eletriptan ska inte ges till patienter med fastställd kranskärlssjukdom (se avsnitt 4.3).

5-HT<sub>1</sub>-receptor-agonister har satts i samband med kranskärlsspasm. I sällsynta fall har myokardiell ischemi eller hjärtinfarkt rapporterats i samband med intag av 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonister.

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av triptaner och natur-läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Inom det kliniska dosintervallet har lätta och övergående förhöjningar av blodtrycket observerats vid eletriptandoser på 60 mg eller högre. I det kliniska prövningsprogrammet har dock inte dessa förhöjningar satts i samband med några kliniska följsymtom. Effekten var betydligt mer uttalad hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre. Hos patienter med nedsatt njurfunktion var den maximala ökningen av det systoliska trycket i genomsnitt 14 -17 mmHg (normalt 3 mmHg) och det diastoliska trycket i genomsnitt 14 - 21 mmHg (normalt 4 mmHg). Hos äldre patienter var den maximala ökningen av det systoliska trycket i genomsnitt 23 mmHg jämfört med 13 mmHg hos unga vuxna (placebo 8 mmHg). Rapporter om ökat blodtryck hos patienter (inte bara på patienter med nedsatt njurfunktion eller hos äldre) som behandlats med 20 och 40 mg eletriptan har påvisats efter lansering av produkten.

#### Läkemedelsutlöst huvudvärk (MOH)

Lång användning av något smärtstillande läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om detta sker eller misstänks, bör medicinskt råd ges samt behandlingen avslutas. Misstanke om läkemedelsutlöst huvudvärk bör beaktas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

#### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonoma störningar och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats vid samtidig medicinering av triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Dessa reaktioner kan vara allvarliga. I de fall då samtidig medicinering med eletriptan och SSRI eller SNRI bedöms som kliniskt berättigad, bör patienten observeras på ett lämpligt sätt, framför allt under behandlingsstart, vid doshöjning eller vid tillägg av ytterligare ett läkemedel med påverkan på

serotoninbalansen (se avsnitt 4.5).

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller också para-orange som kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels effekter på eletriptan

I de pivotala kliniska studierna av eletriptan rapporterades inga interaktioner med betareceptorblockerare, tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, och flunarizin, men data från formella kliniska interaktionsstudier med dessa läkemedel saknas (bortsett från propranolol, se nedan).

Populationsfarmakokinetisk analys av kliniska studier tyder på att följande läkemedel sannolikt inte har någon effekt på de farmakokinetiska egenskaperna hos eletriptan: betareceptorblockerare, tricykliska antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare, östrogenbaserad hormonsubstitutionsterapi, östrogeninnehållande orala antikonceptionsmedel samt kalciumflödeshämmare.

Eletriptan är inte ett substrat för monoaminoxidas (MAO), och därför förväntas ingen interaktion mellan eletriptan och MAO-hämmare. Av denna anledning har ingen interaktionsstudie utförts.

I kliniska studier med propranolol (160 mg) ökade  $C_{max}$  för eletriptan 1,1 gånger och AUC 1,3 gånger. I studier med verapamil (480 mg) ökade  $C_{max}$  2,2 gånger och AUC 2,7 gånger och med fluconazol (100 mg) ökade  $C_{max}$  1,4 gånger och AUC 2,0 gånger. Dessa effekter anses inte vara av klinisk betydelse eftersom de inte medförde någon blodtrycksökning eller andra biverkningar jämfört med administrering av enbart eletriptan.

I kliniska studier med erytromycin (1000 mg) och ketokonazol (400 mg), specifika och potenta hämmare av CYP3A4, observerades signifikanta ökningar av  $C_{max}$  (2 resp. 2,7 gånger) och AUC (3,6 resp. 5,9 gånger) för eletriptan. Den ökade exponeringen var förenad med en ökning av  $t_{1/2}$  för eletriptan från 4,6 till 7,1 timmar i kombination med erytromycin och från 4,8 till 8,3 timmar i kombination med ketokonazol (se avsnitt 5.2). Eletriptan bör därför inte användas tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare t ex ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och proteashämmare (ritonavir, indinavir och nelfinavir).

I kliniska studier med oralt koffein/ergotamin som administrerades 1 och 2 timmar efter eletriptan, observerades små men additiva ökningar i blodtrycket, vilket är förutsägbart mot bakgrund av de två substansernas farmakologi. Därför rekommenderas att varken läkemedel som innehåller ergotamin eller läkemedel av ergot-typ (t ex dihydroergotamin) tas inom 24 timmar efter administrering av eletriptan. Omvänt bör man vänta åtminstone 24 timmar efter administrering av ett läkemedel som innehåller ergotamin innan eletriptan ges.

### Effekten av eletriptan på andra läkemedel

Det finns inga in vitro- eller in vivo-data som tyder på att kliniska doser (och åtföljande plasmakoncentrationer) av eletriptan skulle hämma eller inducera cytokrom P450-enzymerna inklusive läkemedelsmetaboliserande CYP3A4-enzymerna. Det är därför osannolikt att eletriptan skulle orsaka kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner via dessa enzymer.

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och serotonergt syndrom:*

Rapporter har förekommit där patienter uppvisat symtom som är överensstämmande med de symtom

som uppvisas vid serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonoma störningar och neuromuskulära avvikelser) då selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har intagits tillsammans med triptaner (se avsnitt 4.4)

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

För eletriptan saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Eletriptan Mylan ska endast användas under graviditet om ett klart behov föreligger.

##### Amning

Eletriptan passerar över i modersmjölk. I en studie med åtta kvinnor som fick en engångsdos på 80 mg, var den genomsnittliga totala mängden eletriptan i modersmjölken under en 24-timmarsperiod 0,02 % av dosen. Försiktighet bör trots detta iaktas när administrering av eletriptan till ammande kvinnor övervägs. Barnets exponering kan minimeras genom att amning undviks i 24 timmar efter behandling.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eletriptan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Migrän eller behandling med eletriptan kan orsaka dåsighet och yrsel hos vissa patienter. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner, under migränattacken och efter behandling med Eletriptan Mylan.

#### 4.8 Biverkningar

##### Summering av säkerhetsprofilen

Mer än 5 000 patienter har i kliniska prövningar behandlats med eletriptan 20, 40 eller 80 mg i en eller två doser. De vanligast förekommande biverkningarna som noterades var asteni, somnolens, illamående och yrsel. I randomiserade studier med doser på 20, 40 och 80 mg sågs en trend till att biverkningarna var dosberoende.

##### Tabell över biverkningar

Nedanstående tabell innehåller alla biverkningar som observerats med eletriptan i högre frekvens (> 1 %) än med placebo och som ansågs relaterade till och orsakade av behandlingen. Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens såsom vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), eller sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Organsystem	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	faryngit och rinit
Sällsynta	luftvägsinfektion
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Sällsynta	lymfadenopati
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	anorexia
<b>Psykiska störningar</b>	



Mindre vanliga	onormala tankar, agitation, förvirring, depersonalisering, eufori, depression, insomni
Sällsynta	emotionell labilitet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	somnolens, huvudvärk, yrsel, stickningar eller myrkrypningar, hypertoni, hypoestesi, muskelsvaghet
Mindre vanliga	tremor, hyperestesi, ataxi, hypokinesi, talsvårigheter, stupor, smakförändring
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga	synstörning, ögonvärk, ljusskygghet, tårflödesstörning
Sällsynta	konjunktivit
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	vertigo
Mindre vanliga	öronsmärta, tinnitus
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	palpitationer, takykardi
Sällsynta	bradykardi
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	rodnad
Mindre vanliga	perifer vaskulär rubbning
Sällsynta	chock
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	åtstrammingskänsla i halsen
Mindre vanliga	andfåddhet, luftvägsbesvär och gäspningar
Sällsynta	astma och röstförändringar
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	buksmärta, illamående, muntorrhet och dyspepsi
Mindre vanliga	diarré, glossit
Sällsynta	förstoppning, esofagit, oesophagitis, tungödem och uppstötningar
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta	hyperbilirubinemi, förhöjt ASAT
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	svettningar
Mindre vanliga	utslag och klåda
Sällsynta	hudbesvär och urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	

Vanliga	ryggvärk, myalgi
Mindre vanliga	artralgi, artros och skelettsmärta
Sällsynta	artrit, myopati och muskelryckningar
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	ökad frekvens av urinträngningar, polyuri och andra urinvägsbesvär
<b>Re produktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Sällsynta	ömna bröst och menorrhagi
<b>Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	värme känsla, asteni, bröstsymtom (smärta, åstamnings- och tryck känsla), frossa och smärta
Mindre vanliga	sjukdomskänsla, ansiktsödem, törst, ödem och perifert ödem

De vanliga biverkningar som ses med eletriptan är typiska för de klassbiverkningar som rapporterats för 5-HT<sub>1</sub>-agonister.

Följande biverkningar har rapporterats efter lansering av produkten:

*Immunsystemet:* allergiska reaktioner som i vissa fall kan vara allvarliga, inklusive angioödem.

*Centrala och perifera nervsystemet:* serotonergt syndrom, sällsynta fall av synkope, cerebrovaskulär händelse

*Hjärtat:* myokardis kemi eller infarkt, koronar arteriospasm

*Blodkärl:* hypertension

*Mag-tarmkanalen:* liksom för några övriga 5HT 1B/D1 agonister har sällsynta fall av ischemisk colit, kräkningar rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Försökspersoner har fått engångsdoser på 120 mg utan några signifikanta biverkningar.

Mot bakgrund av farmakologin hos denna klass av läkemedel skulle dock hypertonie eller mer allvarliga kardiovaskulära symptom kunna uppstå vid överdosering.

Vid överdosering ska gängse stödjande åtgärder vidtas efter behov. Halveringstiden för eletriptan är ca 4 timmar. Efter en överdos av eletriptan ska därför övervakning av patienter och symptomatisk behandling fortsätta i minst 20 timmar eller så länge statusfynd och symptom kvarstår.

Det är okänt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationerna av eletriptan.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän, selektiva serotonin (5-HT<sub>1</sub>)-agonister,  
ATC-kod: N02CC06

#### Verkningsmekanism

Eletriptan är en selektiv agonist vid vaskulära 5-HT<sub>1B</sub> - och neuronala 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer. Eletriptan visar också hög affinitet till 5-HT<sub>1F</sub>-receptorn vilket skulle kunna bidra till eletriptans verkningsmekanism vid migränbehandling.

Eletriptan har måttlig affinitet för de humana rekombinanta 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>1E</sub>- och 5-HT<sub>7</sub>-receptorerna.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av eletriptan vid akut behandling av migrän har utvärderats i 10 placebo-kontrollerade studier där över 6 000 patienter ingick (alla behandlingsgrupper) med doser på 20 till 80 mg. Lindring av huvudvärken inträffade så tidigt som 30 minuter efter oral dosering. Andelen patienter som fick en reduktion av måttlig/svår huvudvärk till ingen/mild huvudvärk 2 timmar efter dosering var med dosen 80 mg 59-77 %, 40 mg 54-65 %, 20 mg 47-54 % och med placebo 19-40 %. Eletriptan var också effektivt motmigränassocierade symtom, t ex kräkningar, illamående, ljus- och ljudkänslighet.

Rekommendationen att dositera till 80 mg baseras på öppna långtidsstudier och på en dubbel-blind korttidsstudie, som endast visade en trend, men ingen statistisk signifikans.

Eletriptan är effektivt vid migrän i samband med menstruation. Eletriptan har inte visats förhindra migränhuvudvärk om det tas under aurfasen och ska därför endast tas under huvudvärksfasen av migränattacken.

I en icke-placebokontrollerad farmakokinetisk studie av patienter med nedsatt njurfunktion uppmättes större ökning av blodtrycket efter en dos på 80 mg eletriptan än hos friska frivilliga (se avsnitt 4.4). Detta kan ej förklaras av farmakokinetiska förändringar och kan därför stå för ett specifikt farmakodynamiskt svar på eletriptan hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Eletriptan absorberas snabbt och i hög grad i mag-tarmkanalen (minst 81 %) efter oral administrering. Absolut oral biotillgänglighet är ca 50 % hos både män och kvinnor. Medianvärdet för T<sub>max</sub> är 1 1/2 timme efter oral administrering.

AUC och C<sub>max</sub> för eletriptan ökade med ca 20-30 % efter peroral administrering i samband med intag av fettrik föda. Vid peroral administrering under ett migränanfall, minskade AUC med ca 30 %, och T<sub>max</sub> ökade till 2,8 timmar.

Efter upprepad dosering (20 mg tre gånger dagligen) i fem till sju dagar förblev farmakokinetiken linjär och ackumuleringen var förutsägbar. Vid upprepad dosering av större doser (40 mg tre gånger dagligen och 80 mg två gånger dagligen) var ackumuleringen av eletriptan under sju dagar högre än förväntat (ca 40 %).

#### Distribution

Distributionsvolymen för eletriptan efter intravenös administrering är 138 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Eletriptan binds endast i måttlig grad till proteiner (ca 85 %).

#### Metabolism

In vitro-studier tyder på att eletriptan huvudsakligen metaboliseras i levern via cytokrom P-450-enzymet CYP3A4. Denna slutsats styrks av att plasmakoncentrationerna av eletriptan ökar vid samtidig administrering av erytromycin och ketokonazol, vilka är kända selektiva och potenta CYP 3A4-hämmare. In vitro-studier tyder dessutom på en liten inverkan av CYP2D6, men kliniska studier ger inte några bevis för polymorfism med detta enzym.

Två huvudmetaboliter som signifikant bidrar till radioaktivitet i plasma efter administrering av C<sup>14</sup>-märkt eletriptan är identifierade. Metaboliten som bildas genom N-oxidering har inte visat någon farmakologisk aktivitet hos djur i in vitro modeller. Metaboliten som bildas genom N-demetylering har visat sig ha liknande aktivitet som eletriptan hos djur i in vitro modeller. Ytterligare radioaktivitet har observerats i plasma men inte definitivt identifierats. Det är troligen en blandning av hydroxylerade metaboliter, vilka också har observerats utsöndrade i urin och feces.

Plasmanivåerna av den N-demetylerade aktiva metaboliten är bara 10-20 % jämfört med modersubstansen och kan därmed inte förväntas bidra signifikant till den terapeutiska aktiviteten hos eletriptan.

### Eliminering

Medelvärde för total plasmaclearance efter intravenös administrering av eletriptan är 36 L/timme vilket ger en halveringstid på ca 4 timmar i plasma. Medelvärde för renalt clearance efter oral administrering är ca 3,9 L/timme. Clearance via andra vägar än njurarna står för ca 90 % av total clearance, vilket tyder på att eletriptan huvudsakligen elimineras genom metabolism.

### Linjäritet

Linjär farmakokinetik har visats i det kliniska dosintervallet (20-80 mg).

## **Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper**

### *Kön*

En meta-analys av klinisk-farmakologiska studier och en populationsfarmakokinetisk analys av kliniska provningsdata tyder på att kön inte har någon kliniskt signifikant betydelse för plasmakoncentrationerna av eletriptan.

### *Äldre (över 65 år)*

En liten, ej statistiskt signifikant, minskning (16 %) i clearance förenad med en statistiskt signifikant ökad halveringstid (från ca 4,4 timmar till 5,7 timmar) ses hos äldre (65-93 år) jämfört med yngre vuxna försökspersoner.

### *Ungdomar (12-17 år)*

Farmakokinetiken för eletriptan (40 och 80 mg) hos unga migränpatienter som fick eletriptan mellan attackerna, var liknande den som observerades hos friska vuxna.

### *Barn (6-11 år)*

Clearance av eletriptan är oförändrad hos barn i jämförelse med ungdomar. Distributionsvolymen är dock lägre hos barn vilket resulterar i högre plasmanivåer än de som uppmätts efter samma dos hos vuxna.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Försökspersoner med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B) visade en signifikant ökning av både AUC (34 %) och halveringstid, samt en liten ökning i C<sub>max</sub> (18 %). Denna lilla förändring i exponering anses inte kliniskt relevant.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Försökspersoner med lätt (kreatininclearance 61-89 ml/min), måttligt (kreatininclearance 31-60 ml/min) eller kraftigt (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, visade ingen statistiskt signifikant förändring i farmakokinetik eller plasmaproteinbindning av eletriptan.

Förhöjning av blodtrycket observerades i denna grupp.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data baserade på gängse studier av farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet har inte visat några särskilda risker för människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Vattenfri laktos  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

*Filmdragering:*

Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Para-orange aluminiumlack (E110)  
Lecitin (sojaböna) (E322)  
Xantangummi (E415)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

40 mg: PVC/Aclar-Al och OPA/Al/PVC-Al blisterförpackning innehållande 3, 4, 6, 6 x 1, 10, 10 x 1, 18, 20 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Sverige

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31254

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 6.6.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 11.6.2018

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.9.2019