

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eletriptan Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Eletriptan Orion 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää eletriptaanihydrobromidia vastaten 20 mg eletriptaania.

Yksi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää eletriptaanihydrobromidia vastaten 40 mg eletriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Eletriptan Orion 20 mg tabletti sisältää 23 mg laktoosimonohydraattia ja 0,1 mg paraoranssia (E110).

Yksi Eletriptan Orion 40 mg tabletti sisältää 46 mg laktoosimonohydraattia ja 0,1 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

20 mg tabletit: oranssinvärisen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EL” ja toisella puolella ”20”. Koko 6,5 mm.

40 mg tabletit: oranssinvärisen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät ”E” ja ”L” jakourteella erotettuina ja toisella puolella ”40”. Koko 8,3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eletriptan Orion -valmiste on tarkoitettu aikuisten esioireisen tai esioireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuuttiin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Eletriptan Orion -tabletti tulee ottaa ainoastaan migreenikohtauksen päänsärkyvaiheessa, koska eletriptaanin ei ole todettu estävän migreenipäänsärkyä, jos se otetaan esioireiden aikana.

Eletriptan Orion -tabletteja ei pidä käyttää estohoitoon.

Aikuiset (18–65-vuotiaat):
Suositeltu 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

Eletriptaanin turvallisuutta ja tehokkuutta yli 65-vuotiaille potilaille ei ole arvioitu järjestelmällisesti, mikä johtuu iäkkäiden potilaiden vähäisestä määrästä kliinisissä tutkimuksissa. Siksi Eletriptan Orion -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 Orion on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Tabletit tulee niellä veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Eletriptan Orion -valmiste on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat/joilla on

- yliherkkyys 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 oireeton iskemia), sepelvaltimospasmi (Prinzmetalin 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-HT₁-reseptoriagonistien samanaikaista käyttöä eletriptaanin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eletriptan Orion -valmistetta ei pidä käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, josamysiinin ja proteaasineistäjien (ritonaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri) kanssa.

Eletriptan Orion -valmistetta tulee käyttää vain silloin, kun migreenidiagnoosi on vahvistettu. Valmistetta ei ole tarkoitettu hemiplegisen, oftalmoplegisen eikä basilaarisen migreenin hoitoon.

Eletriptan Orion -valmistetta ei pidä 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 epäillään johtuvan iskeemisestä sydänsairaudesta, eletriptaanin käyttö on keskeytettävä ja potilas on tutkittava asianmukaisesti.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Eletriptan Orion -valmistetta ei pidä 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-HT₁-reseptoriagonistihoidon aikana on ilmennyt vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole ollut perussairautena mitään sydän- ja verisuonisairautta. Eletriptan Orion on vasta-aiheinen potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.3). 5-HT₁-reseptoriagonistien käyttöön on liittynyt sepelvaltimoiden spasmeja. 5-HT₁-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina hättävänä vaikutuksina sydänlihaksen iskemiaa tai infarkteja.

Hättävänä vaikutuksia 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 tarkoitettua kipulääkettä pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos tällainen tilanne tulee eteen tai sitä epäillään, on käännyttävä lääkärin puoleen ja hoito on keskeytettävä. Diagnoosia särkylääkepäänsärystä on syytä epäillä potilailla, joilla on usein esiintyvää tai päivittäistä päänsärkyä säännöllisestä päänsärkylääkityksestä huolimatta (tai sen vuoksi).

Serotoniinireaktio

Serotoniinireaktio (mukaan lukien mielen tilan 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, joten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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 eletriptaaniin

Keskeisissä eletriptaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä yhteisvaikutuksista beetasalpaajien, trisyklisten 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, trisyklistiset masennuslääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, estrogeenikorvausvalmisteet, 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 (ritonaviiri, indinaviiri ja nefinaviiri), ei pidä käyttää samanaikaisesti Eletriptan Orion -valmisteen 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 ergotamiinityypisiä lääkkeitä (esimerkiksi dihydroergotamiinia). Samoin potilaan pitää odottaa vähintään 24 tuntia, ennen kuin hän ottaa eletriptaania ergotamiinia 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 mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaas ja hermolihaspöikkeavuudet) (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 Orion -valmistetta 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 Eletriptan Orion -valmisteen määräämistä imettäville naisille. Imeväisen altistuminen voidaan minimoida välttämällä imettämistä 24 tunnin ajan hoidosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto valmisteen turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa yli 5 000 tutkimushenkilölle on annettu yksi tai kaksi 20 mg, 40 mg tai 80 mg:n eletriptaaniannosta. Yleisimmin todetut 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 taulukoituna

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

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot	nielutulehdus, riniitti		hengitystieinfektio
Veri ja imukudos			lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitus		anoreksia	
Psyykkiset häiriöt		poikkeava ajattelu, agitaatio, sekavuus, depersonalisaatio, euforia, masennus, unettomuus	tunne-elämän labiilius
Hermosto	uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, kihelmöinti tai epänormaalit tuntemukset, lisääntynyt lihaskäntäisyys, heikentynyt tuntoaisti, lihaskäntäisyys	vapina, lisääntynyt tuntoherkkyys, ataksia, hypokinesia, puhehäiriö, stupor, makuu- ja tuntoaistien häiriö	
Silmät		näköhäiriöt, silmäkipu, silmien valonarkuus, kyynelmuodostuksen häiriö	silmän sidekalvotulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	korvakipu, korvien soiminen	
Sydän	sydämentykytys, takykardia		bradykardia
Verisuonisto	kasvojen punoitus ja kuumeisuus	ääreisverisuoni-häiriö	sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	kiristävä tunne kurkussa	hengenahdistus, hengityshäiriö, haukottelu	astma, äänenmuutokset
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, pahoinvointi, suun kuivuminen, dyspepsia	ripuli, kielitulehdus	ummetus, ruokatorvitulehdus, kielen turvotus, röyhtäily
Maksa ja sappi			hyperbilirubinemia, suurentunut ASAT-arvo
Iho ja ihonalainen kudos	hikoilu	ihottuma, kutina	iho-oireet, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja	selkäkipu, lihaskipu	nivelkipu, artroosi,	niveltulehdus,

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
sidekudos		luukipu	lihassairaus, lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet		lisääntynyt virtsaamistiheys, häiriö virtsateiden toiminnassa, runsasvirtsaisuus	
Sukupuolielimet ja rinnat			kipu rinnoissa, runsaat kuukautiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	lämmön tunne, voimattomuus, rintakehän oireet (kipu, puristava tunne, paineentunne) vilunväristykset, kipu	sairaudentunne, kasvojen turvotus, jano, turvotus, ääreisturvotus	

Eletriptaanilla ilmenneet yleiset haittavaikutukset ovat sellaisia, joita tyypillisesti ilmoitetaan 5-HT₁-agonisteihin kuuluvilla lääkeaineilla.

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Hermosto: Serotoniinioireyhtymä, muutamassa harvinaisessa tapauksessa pyörtymiskohtaus, aivohalvaus.

Verisuonisto: Kohonnut verenpaine.

Sydän: Rastitusrintakipu tai sydäninfarkti, sepelvaltimospasmi.

Ruoansulatuselimistö: Kuten joillakin muilla 5-HT_{1B/1D}-agonisteilla, joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu iskeeminen koliitti. Oksentelu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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 vakavampia sydän- ja verisuonioireita.

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

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin eletriptaaniipitoisuuksiin ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC06

Vaikutusmekanismi

Eletriptaani on verisuonten 5-HT_{1B}- ja hermosolujen 5-HT_{1D}-reseptorien selektiivinen agonisti. Eletriptaanilla on myös suuri affiniteetti 5-HT_{1F}-reseptoriin, mikä voi olla osatekijä eletriptaanin vaikutusmekanismeissa migreenin hoidossa. Eletriptaanilla on kohtalainen affiniteetti ihmisen rekombinantteihin 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- ja 5-HT₇-reseptoreihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Eletriptaanin tehoa ja turvallisuutta migreenin akuuttihoitossa on arvioitu kymmenessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yli 6 000 potilasta (kaikki hoitoryhmät), jotka saivat 20–80 mg:n eletriptaaniannoksia. Päänsärky lievittyi jo 30 minuutin kuluttua suun kautta annostelusta. Hoitovaste (eli keskivaikean tai vaikean päänsärkykivun 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 eletriptaaniannos 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu eletriptaani imeytyy maha-suolikanavasta nopeasti ja hyvin (vähintään 81 %). Suun kautta annettaessa absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 % sekä miehillä että naisilla. Lääkkeen huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (T_{max}, mediaani) on 1,5 tuntia suun kautta annettaessa. Farmakokineetiikka on osoitettu lineaariseksi hoitoannoksilla (20–80 mg).

Eletriptaanin AUC- ja C_{max}-arvot suurenevät noin 20–30 %, kun eletriptaani otettiin suun kautta runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Kun eletriptaani 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 farmakokineetiikka 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. Eletriptaanin sitoutuu proteiineihin vain kohtalaisesti (noin 85 %).

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset osoittavat, että eletriptaanin 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.

C¹⁴-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 eletriptaanin. 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 hoitotehoon 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 annettaessa keskimääräinen munuaispuhdistuma on noin 3,9 l/h. Muuten kuin munuaisteitse tapahtuva puhdistuma on noin 90 % kokonaispuhdistumasta, mikä kertoo siitä, että eletriptaanin eliminoituu ensisijaisesti metaboloitumalla.

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 puoliintumisajan 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 puoliintumisajan 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Triasetiini

Titaanidioksidi (E171)

Laktoosimonohydraatti

Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoiset läpinäkymättömät PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset ja kylmämuovatut kolmoislaminoidut (alumiini-alumiini) läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

2, 3, 4, 6, 10, 18, 20, 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 35576
40 mg: 35868

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.10.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.7.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eletriptan Orion 20 mg filmdragerade tabletter
Eletriptan Orion 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller eletriptanhydrobromid motsvarande 20 mg eletriptan.

Varje 40 mg filmdragerad tablett innehåller eletriptanhydrobromid motsvarande 40 mg eletriptan.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En Eletriptan Orion 20 mg tablett innehåller 23 mg laktosmonohydrat och 0,1 mg paraorange FCF (E110).

En Eletriptan Orion 40 mg tablett innehåller 46 mg laktosmonohydrat och 0,1 mg paraorange FCF (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

20 mg tabletter: Orangefärgade, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "EL" på ena sidan och "20" på andra sidan. Storlek: 6,5 mm.

40 mg tabletter: Orangefärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med "E" och "L" separerade av en brytskåra på ena sidan och "40" på andra sidan. Storlek: 8,3 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eletriptan Orion är avsett för vuxna vid akut behandling av huvudvärksfasen vid en migränattack med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eletriptan Orion tabletter bör tas så snart som möjligt vid första tecken på migränhuvudvärk, men är effektiva även när de tas i ett senare skede av migränattacken.

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

Eletriptan Orion tabletter 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 Orion 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 (2 x 40 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 patienter

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 Orion 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 information 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 kraftigt 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 Orion är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Eletriptan Orion är kontraindicerat hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår lever- eller njurfunktionsnedsättning
- 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 cerebrovasikulär sjukdom 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 5HT₁-receptoragonister och eletriptan.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Eletriptan Orion 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-vasikulär 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 Orion hos patienter där en oupptäckt hjärtsjukdom är sannolik eller patienter med risk för kranskärslsjukdom (t.ex. patienter med hypertoni, diabetiker, rökare, användare av nikotinsubstitut, män över 40 år, postmenopausala kvinnor och patienter med stark familjär anamnes på kranskärslsjukdom). 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-HT₁-agonister. Eletriptan Orion ska inte ges till patienter med fastställd kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.3). 5-HT₁-receptor-agonister har satts i samband med kranskärslspasm. I sällsynta fall har myokardiell ischemi eller hjärtinfarkt rapporterats i samband med intag av 5-HT₁-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 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 även färgämnet Para-orange vilket kan ge 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 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 (1 000 mg) och ketokonazol (400 mg), specifika och potenta hämmare av CYP3A4, observerades signifikanta ökning 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 Orion bör därför inte användas tillsammans

med potenta CYP3A4-hämmare t ex ketokonazol, itraconazol, 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 ökningarna 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 Orion. 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 enzymerna.

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 tagits 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 Orion 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 Orion till ammande kvinnor övervägs. Barnets exponering kan minimeras genom att amning undviks i 24 timmar efter behandling med eletriptan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eletriptan Orion har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Migrän eller behandling med Eletriptan Orion 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 Orion.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Mer än 5 000 patienter har i kliniska prövningar behandlats med Eletriptan Orion 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

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier (med frekvens $\geq 1\%$ och högre, än med placebo) har rapporterats hos patienter som behandlats med terapeutiska doser. Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens såsom vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	faryngit och rinit		luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet			lymfadenopati
Metabolism och nutrition		anorexia	
Psykiska störningar		onormala tankar, agitation, förvirring, depersonalisering, eufori, depression, insomnia	emotionell labilitet
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens, huvudvärk, yrsel, stickningar eller myr-krypningar, hypertoni, hypoestesi, muskelsvaghet	tremor, hyperestesi, ataxi, hypokinesi, talsvårigheter, stupor, smakförändring	
Ögon		synstörning, ögonvärk, ljusskygghet, tårflödes-störning	konjunktivit
Öron och balansorgan	vertigo	öronsmärta, tinnitus	
Hjärtat	palpitationer, takykardi		bradykardi
Blodkärl	rodnad	perifer vaskulär rubbning	chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	åtstramnings-känsla i halsen	andfåddhet, luftvägsbesvär och gäspningar	astma och röstförändringar
Magtarmkanalen	buksmärta, illamående, muntorrhet och dyspepsi	diarré, glossit	förstoppning, esofagit, tungödem och uppstötningar
Lever och gallvägar			hyperbilirubinemi, förhöjt ASAT
Hud och subkutan vävnad	svettningar	utslag och klåda	hudbesvär och urtikaria
Muskuloskeletala systemet	ryggvärk,	artralgi, artros	artrit, myopati och

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
och bindväv	myalgi	och skelettsmärta	muskelryckningar
Njurar och urinvägar		ökad frekvens av urin-trängningar, andra urinvägsbesvär och polyuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			ömna bröst och menorrhagi
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället	värme-känsla, asteni, bröstsymtom (smärta, åtstrammings- och tryck-känsla), frossa och smärta	sjukdoms-känsla, ansiktsödem, törst, ödem och perifert ödem	

De vanliga biverkningar som ses med eletriptan är typiska för de klassbiverkningar som rapporterats för 5-HT₁-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.

Blodkärl: hypertension.

Hjärtat: myokardischemi eller infarkt, koronar arteriospasm.

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

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

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 hypertoni eller mer allvarliga kardiovaskulära symtom 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 symtom kvarstår.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, selektiva serotonin ($5HT_1$)-agonister, ATC-kod N02CC06

Verkningsmekanism

Eletriptan är en selektiv agonist vid vaskulära $5-HT_{1B}$ - och neuronala $5-HT_{1D}$ -receptorer. Eletriptan visar också hög affinitet till $5-HT_{1F}$ -receptorn vilket skulle kunna bidra till eletriptans verkningsmekanism vid migränbehandling. Eletriptan har måttlig affinitet för de humana rekombinanta $5-HT_{1A}$ -, $5-HT_{2B}$ -, $5-HT_{1E}$ - och $5-HT_7$ -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 öknings av blodtrycket efter en dos på 80 mg 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_{max} är 1½ timme efter oral administrering. Linjär farmakokinetik har visats i det kliniska dosintervallet (20-80 mg).

AUC och C_{max} 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_{max} 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 C¹⁴-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 hydroxyleerade metaboliter, vilka också har observerats utsöndrade i urin och feces.

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

Eliminering

Medelvärdet för total plasmaclearance efter intravenös administrering av eletriptan är 36 L/timme vilket ger en halveringstid på ca 4 timmar i plasma. Medelvärdet 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.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Kön

En meta-analys av klinisk-farmakologiska studier och en populationsfarmakokinetisk analys av kliniska prövningsdata 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_{max} (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
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Triacetin
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Paraorange FCF (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig PVC / PVdC - aluminiumblister och fyralagers kallpressad (Alu -Alu) blisterfilm.

Förpackningsstorlekar:

2, 3, 4, 6, 10, 18, 20, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 35576

40 mg: 35868

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.10.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.7.2019