

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringssätt

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 aurasfasen, 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 cerebrovaskulär 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, itrakonazol, 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-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 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 kranskärsspasm. 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 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 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 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 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-enzymers inklusive läkemedelsmetaboliserande CYP3A4-enzym. 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 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 ≥ 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

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			lymfadenopati
<i>Metabolism och nutrition</i>		anorexia	
<i>Psykiska störningar</i>		onormala tankar, agitation, förvirring, depersonalisering, eufori, depression, insomnia	emotionell labilitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	somnolens, huvudvärk, yrsel, stickningar eller myrkrypningar, hypertoni, hypoestesi, muskelsvaghet	tremor, hyperestesi, ataxi, hypokinesi, talsvårigheter, stupor, smakförändring	
<i>Ögon</i>		synstörning, ögonvärk, ljusskygghet, tårflödestörning	konjunktivit
<i>Öron och balansorgan</i>	vertigo	öronsmärta, tinnitus	
<i>Hjärtat</i>	palpitationer, takykardi		bradykardi
<i>Blodkärl</i>	rodnad	perifer vaskulär rubbning	chock
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	åtstramningskänsla i halsen	andfåddhet, luftvägsbesvär och gäspningar	astma och röstförändringar
<i>Magtarmkanalen</i>	buksmärta, illamående, muntorrhet och dyspepsi	diarré, glossit	förstoppning, esofagit, oesophagitis, tungödem och uppstötningar
<i>Lever och gallvägar</i>			hyperbilirubinemi, förhöjt ASAT
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	svettningar	utslag och klåda	hudbesvär och urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	ryggvärk, myalgi	artralgi, artros och skelettsmärta	artrit, myopati och muskelryckningar
<i>Njurar och urinvägar</i>		ökad frekvens av urin-trängningar, andra urinvägsbesvär och polyuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			ömma bröst och menorrhagi

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället	värmekänsla, asteni, bröstsymtom (smärta, åtstrammings- och tryckkänsla), 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 (5HT₁) -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-HT₇-receptorerna.

Farmakodynamisk effekt

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 aurafasen 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 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 1,5 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 farmako-kinetiken 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 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

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

3 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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 56991
40 mg: 56992

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-10-02

Förnyat godkännande: 2023-06-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-10-14