

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eletriptan Pensa 20 mg filmdrasjerte tabletter
Eletriptan Pensa 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

20 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eletriptanhydrobromid tilsvarende 20 mg eletriptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 34,00 mg vannfri laktose og 0,14 mg paraoransje.

40 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eletriptanhydrobromid tilsvarende 40 mg eletriptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 68,00 mg vannfri laktose og 0,28 mg paraoransje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

20 mg: Rund (6,4 mm), bikonveks, oransje tablett merket med "M" på den ene siden og "EL1" på den andre.

40 mg: Rund (8,2 mm), bikonveks, oransje tablett merket med "M" på den ene siden og "EL2" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Eletriptan Pensa bør tas så snart som mulig etter at migrenehodepine oppstår, men har også effekt hvis de tas på et senere tidspunkt under et migreaneanfall.

Det er ikke vist at eletriptan forhindrer migrenehodepine hvis det tas under aurafasen, og Eletriptan Pensa bør derfor kun tas under hodepinefasen av migrene.

Eletriptan bør ikke brukes profylaktisk.

Voksne (18-65 år):

Anbefalt startdose er 40 mg.

Ved tilbakefall av hodepine innen 24 timer: Dersom migrenehodepinen kommer tilbake innen 24 timer etter første respons, er det vist at en ytterligere dose av samme styrke eletriptan gir effektiv behandling av tilbakefallet. Ved behov for en ytterligere dose, bør den ikke tas før 2 timer etter den første dosen.

Ved manglende respons: Dersom en pasient ikke oppnår effekt mot hodepinen innen 2 timer etter første dose med eletriptan, bør det ikke tas en ytterligere dose for behandling av det samme anfallet, da kliniske studier ikke har vist tilstrekkelig effekt av en ytterligere dose. Kliniske studier viser at pasienter som ikke responderer på behandlingen av et anfall likevel sannsynligvis vil respondere på behandlingen av et påfølgende anfall.

Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt etter et hensiktsmessig forsøk med 40 mg (f.eks. god toleranse og manglende respons i 2 av 3 anfall), kan behandles effektivt med 80 mg (2 x 40 mg) i påfølgende migreaneanfall (se pkt. 5.1). En påfølgende dose på 80 mg bør ikke tas før det har gått 24 timer.

Maksimal daglig dose bør ikke overskride 80 mg (se pkt. 4.8).

Eldre (>65 år)

Sikkerhet og effekt av eletriptan hos pasienter >65 år er ikke systematisk undersøkt pga. lavt antall slike pasienter i kliniske studier. Bruk av Eletriptan Pensa anbefales derfor ikke hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Ungdom (12-17 år)

Effekten av eletriptan hos ungdom i alderen 12-17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Barn (6-11 år)

Sikkerhet og effekt av eletriptan hos barn i alderen 6-11 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Da eletriptan ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er legemidlet kontraindisert hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da blodtrykkseffekten av eletriptan forsterkes ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4), anbefales en startdose på 20 mg hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Maksimal daglig dose bør ikke overskride 40 mg. Eletriptan er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tablettene bør svelges hele sammen med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Eletriptan er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- moderat alvorlig eller alvorlig hypertensjon, eller ubehandlet mild hypertensjon.

- påvist koronar hjertesykdom, inkludert iskemisk hjertesykdom (angina pectoris, tidligere hjerteinfarkt eller påvist stum iskemi). Pasienter med koronar arteriell vasospasme (Prinzmetals angina), objektive eller subjektive symptomer på iskemisk hjertesykdom.
- signifikante arytmier eller hjertesvikt.
- perifer vaskulær sykdom.
- tidligere cerebrovaskulær hendelse (CVA) eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).
- administrering av ergotamin eller ergotaminderivater (inkludert metysergid) innen 24 timer før eller etter behandling med eletriptan (se pkt. 4.5).
- samtidig administrering av andre 5-HT₁-reseptoragonister og eletriptan.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eletriptan bør ikke brukes samtidig med potente CYP3A4-hemmere som ketakonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og proteasehemmere (ritonavir, indinavir og nelfinavir).

Eletriptan bør kun brukes når klar migrenediagnose foreligger. Eletriptan er ikke indisert for behandling av hemiplegisk, oftalmoplegisk eller basilarismigræne.

Eletriptan bør ikke gis til behandling av atypisk hodepine, dvs. hodepine som kan være forbundet med en mulig alvorlig tilstand (slag, aneurismeruptur) hvor cerebrovaskulær vasokonstriksjon kan være skadelig.

Eletriptan kan være forbundet med forbigående symptomer som brystmerter og tetthet, som kan være intense og omfatte svelget (se pkt. 4.8). Når slike symptomer synes å indikere iskemisk hjertesykdom, bør ikke en ytterligere dose tas og hensiktsmessig vurdering bør gjøres.

Pasienter med hjertesvikt

Hos pasienter hvor udiagnostisert hjertesykdom er sannsynlig, eller hos pasienter med risiko for koronarsykdom (CAD) (f.eks. pasienter med hypertensjon, diabetes, røykere eller som bruker nikotinerstatningspreparater, menn >40 år, postmenopausale kvinner og pasienter med klar familieanamnese med koronarsykdom), bør eletriptan ikke gis uten forutgående vurdering. Kardiologisk vurdering vil kanskje ikke identifisere alle pasienter med hjerte- karsykdom, og i svært sjeldne tilfeller har pasienter uten underliggende hjerte- karsykdom fått alvorlige hjertebivirkninger ved administrering av 5-HT₁-agonister. Pasienter med påvist koronarsykdom bør ikke gis eletriptan (se pkt. 4.3).

5-HT₁-reseptoragonister har blitt forbundet med koronar vasospasme. I sjeldne tilfeller er myokardiskemi eller -infarkt rapportert med 5-HT₁-reseptoragonister.

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig bruk av triptaner og urtepreparater som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*).

I det kliniske doseringsområdet er det sett en svak og forbigående blodtrykksøkning med eletriptandoser på ≥ 60 mg. Disse økningene ble imidlertid ikke forbundet med klinisk sekvele i det kliniske studieprogrammet. Effekten var mye mer uttalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var gjennomsnittlig maksimal økning i systolisk blodtrykk 14-17 mmHg (normalt 3 mmHg) og for diastolisk blodtrykk 14-21 mmHg (normalt 4 mmHg). Hos eldre personer var gjennomsnittlig maksimale økning i systolisk blodtrykk 23 mmHg sammenlignet med 13 mmHg hos unge voksne (placebo 8 mmHg). Etter markedsføring er det også rapportert blodtrykksøkninger hos pasienter som tar eletriptandoser på 20 og 40 mg og hos pasienter som verken har nedsatt nyrefunksjon eller er eldre.

Legemiddelutløst hodepine

Langvarig bruk av ethvert smertestillende legemiddel mot hodepine kan forverre tilstanden. Medisinsk råd bør søkes og behandlingen avbrytes dersom en slik situasjon oppstår eller mistenkes. Diagnosen legemiddelutløst hodepine bør mistenkes hos pasienter som ofte eller daglig har hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære avvik) er rapportert etter samtidig bruk av triptaner og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer). Disse reaksjonene kan være alvorlige. Dersom samtidig behandling med eletriptan og en SSRI eller SNRI er klinisk berettiget, anbefales hensiktsmessig observasjon av pasienten, spesielt ved oppstart av behandling, ved doseøkning eller ved tillegg av andre serotonerge legemidler (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder også paraoransje som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på eletriptan

I de pivotale kliniske studiene med eletriptan var det ingen holdepunkter for interaksjon med betablokkere, trisykliske antidepressiver, selektive serotoninreopptakshemmere eller flunarizin, men data fra formelle kliniske interaksjonsstudier med disse legemidlene er ikke tilgjengelig (andre enn propranolol, se under).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser fra kliniske studier tyder på at legemidler som betablokkere, trisykliske antidepressiver, selektive serotoninreopptakshemmere, østrogenbasert hormonsubstitusjonsbehandling, østrogenholdige orale antikonsepsjonsmidler og kalsiumkanalblokkere sannsynligvis ikke har effekt på de farmakokinetiske egenskapene til eletriptan.

Eletriptan er ikke substrat for MAO. Interaksjon mellom eletriptan og MAO-hemmere er derfor ikke forventet. Det er derfor ikke utført noen formell interaksjonsstudie.

I kliniske studier med propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) og flukonazol (100 mg) økte $C_{\max}$ for eletriptan henholdsvis 1,1, 2,2 og 1,4 ganger. Økningen i AUC for eletriptan var henholdsvis 1,3, 2,7 og 2,0 ganger. Disse effektene er vurdert ikke å være klinisk signifikante, da de ikke var forbundet med økning i blodtrykk eller bivirkninger sammenlignet med administrering av eletriptan alene.

I kliniske studier med erytromycin (1000 mg) og ketokonazol (400 mg), som er spesifikke og potente CYP3A4-hemmere, ble det observert signifikante økninger i $C_{\max}$ (henholdsvis 2 og 2,7 ganger) og AUC (henholdsvis 3,6 og 5,9 ganger) for eletriptan. Denne økningen i eksponering var forbundet med en økning i $t_{1/2}$ for eletriptan fra 4,6 til 7,1 timer for erytromycin og fra 4,8 til 8,3 timer for ketokonazol (se pkt. 5.2). Eletriptan bør derfor ikke brukes sammen med potente CYP3A4-hemmere

slik som ketakonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og proteasehemmere (ritonavir, indinavir og nelfinavir).

I kliniske studier med koffein/ergotamin administrert oralt 1 og 2 timer etter eletriptan, ble små, men additive økninger i blodtrykk observert, som forventet ut fra farmakologien til de to legemidlene. Det anbefales derfor at verken ergotaminholdige legemidler eller legemidler av ergot-typen (f.eks. dihydroergotamin) tas innen 24 timer etter eletriptan. Motsatt bør det gå minst 24 timer etter administrering av ergotaminholdige preparater før eletriptan gis.

Eletriptans effekt på andre legemidler

Det er ingen holdepunkter *in vitro* eller *in vivo* for at kliniske doser (og tilsvarende konsentrasjoner) av eletriptan vil hemme eller indusere cytokrom P450-enzymen, inkludert CYP3A4-legemiddelmetaboliserende enzymer. Det anses derfor som lite sannsynlig at eletriptan vil forårsake klinisk viktige legemiddelinteraksjoner mediert via disse enzymene.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) og serotonergt syndrom:

Det har vært rapporter som beskriver pasienter med symptomer som er forenlig med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære avvik) etter bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) og triptaner (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For eletriptan finnes det ingen tilgjengelige kliniske data fra eksponerte graviditeter. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Eletriptan Pensa bør kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig.

Amming

Eletriptan utskilles i morsmelk hos mennesker. I én studie med 8 kvinner som fikk en enkeltdose på 80 mg, var gjennomsnittlig total mengde eletriptan i morsmelk i løpet av 24 timer 0,02 % av dosen. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved bruk av eletriptan hos kvinner som ammer. Eksponering hos spedbarn kan minimaliseres ved å unngå amming 24 timer etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eletriptan har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Migrene eller behandling med eletriptan kan forårsake døsighet eller svimmelhet hos enkelte pasienter. Pasienter bør derfor rådes til å vurdere sin evne til å utføre komplekse oppgaver, slik som bilkjøring under migreaneanfall og etter bruk av Eletriptan Pensa.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier ble eletriptan administrert til >5000 personer som har fått én eller to doser på 20, 40 eller 80 mg eletriptan. De vanligste bivirkningene var asteni, somnolens, kvalme og svimmelhet. I randomiserte kliniske studier med doser på 20, 40 og 80 mg er det vist en tendens til doseavhengig insidens av bivirkninger.

Bivirkninger er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens.

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger (med insidens ≥ 1 % og høyere enn placebo) er rapportert hos pasienter som ble behandlet med terapeutiske doser i kliniske studier. Bivirkningene er kategorisert etter frekvens som vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$).

Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	faryngitt og rhinitt
Sjeldne	luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	lymfadenopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	anoreksi
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	unormale tanker, agitasjon, forvirring, depersonalisering, eufori, depresjon og søvnløshet
Sjeldne	emosjonell labilitet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	somnolens, hodepine, svimmelhet, prikking eller unormal følelse, hypertoni, hypoestesi og myasteni
Mindre vanlige	tremor, hyperestesi, ataksi, hypokinesi, talevansker, stupor og smaksforstyrrelse
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	unormalt syn, øyesmerter, fotofobi og lakrimasjonsforstyrrelser
Sjeldne	konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Mindre vanlige	øresmerter, tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	palpitasjon og takykardi
Sjeldne	bradykardi
Karsykdommer	
Vanlige	flushing
Mindre vanlige	perifer vaskulær sykdom
Sjeldne	sjokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	tetthet i svelget

Mindre vanlige	dyspné, respirasjonsforstyrrelse og gjesping
Sjeldne	astma og stemmeforandringer
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	magesmerter, kvalme, munntørrehet og dyspepsi
Mindre vanlige	diaré og glossitt
Sjeldne	forstoppelse, øsofagitt, tungeødem og oppstøt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	hyperbilirubinemi og økning i ASAT
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	svetting
Mindre vanlige	utslett and pruritus
Sjeldne	hudsykdommer og urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	myalgi, ryggsmarter
Mindre vanlige	artralgi, artrose og skjelettsmerter
Sjeldne	artritt, myopati og rykninger
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	hyppigere vannlating, urinveisforstyrrelse og polyuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Sjeldne	smerter i brystene og menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	varmefølelse, asteni, brystsymptomer (smerte, tetthet, trykk), frysninger og smerter
Mindre vanlige	malaise, ansiktsødem, tørste, ødem og perifert ødem

De vanlige bivirkningene sett ved bruk av eletriptan er typiske bivirkninger rapportert for 5-HT₁-agonister som klasse.

Etter markedsføring har følgende bivirkninger blitt rapportert:

Forstyrrelser i immunsystemet: allergiske reaksjoner, noen av dem alvorlige, inkludert angioødem
Nevrologiske sykdommer: serotonergt syndrom, sjeldne tilfeller av synkope, cerebrovaskulær hendelse

Hjertesykdommer: myokardiskemi eller -infarkt, koronar arteriespasme

Karsykdommer: hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer: som for enkelte andre 5-HT_{1B/1D}-agonister er det rapportert sjeldne tilfeller av iskemisk kolitt, oppkast.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Personer har fått enkeltdoser på 120 mg uten signifikante bivirkninger. Basert på farmakologien til denne klassen, kan imidlertid hypertensjon eller andre mer alvorlige kardiovaskulære symptomer inntreffe ved overdosering.

I tilfeller av overdosering bør standard støttende behandling tilpasses etter behov.

Eliminasjonshalveringstiden for eletriptan er ca. 4 timer. Etter overdosering av eletriptan bør derfor overvåking av pasienter og generell støttende behandling fortsette i minst 20 timer eller så lenge tegn og symptomer vedvarer.

Det er ikke kjent hvilken effekt hemodialyse eller peritonealdialyse har på serumkonsentrasjonen av eletriptan.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Migrenemidler, selektive serotonin (5HT₁)-agonister, ATC-kode: N02C C06

Virkningsmekanisme

Eletriptan er en selektiv agonist for vaskulære 5-HT_{1B}- og nevronale 5-HT_{1D}-reseptorer. Eletriptan viser også høy affinitet overfor 5-HT_{1F}-reseptoren som kan bidra til virkningsmekanismen mot migrene. Eletriptan har beskjeden affinitet overfor humane rekombinante 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- og 5-HT₇-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av eletriptan i akutt behandling av migrene er undersøkt i 10 placebokontrollerte studier med flere enn 6000 pasienter (alle behandlingsgruppene) og doser på 20-80 mg. Lindring av hodepine inntraff så tidlig som 30 minutter etter oral dosering. Responsrater (dvs. reduksjon av moderat eller alvorlig hodepinesmerte til ingen eller mild smerte) 2 timer etter dosering var 59-77 % for dosen på 80 mg, 54-65 % for dosen på 40 mg, 47-54 % for dosen på 20 mg og 19-40 % for placebo. Eletriptan hadde også effekt i behandling av symptomer forbundet med migrene som oppkast, kvalme, fotofobi og fonofobi.

Anbefalingen for dosetitrering til 80 mg er utledet fra åpne langtidsstudier og fra en dobbeltblind korttidsstudie, hvor kun en trend mot statistisk signifikans ble sett.

Eletriptan har også effekt ved menstruasjonsrelatert migrene. Det er ikke vist at eletriptan forhindrer migrenehodepine hvis det tas under aurafasen, og eletriptan bør derfor kun tas under hodepinefasen av migrene.

I en ikke-placebokontrollert farmakokinetikkstudie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon, ble det sett større økninger i blodtrykket etter en dose på 80 mg eletriptan enn hos friske frivillige (se pkt. 4.4). Dette kan ikke forklares ut fra farmakokinetiske endringer, og kan derfor representere en spesifikk farmakodynamisk respons på eletriptan hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eletriptan absorberes raskt og godt gjennom mage- tarmkanalen (minst 81 %) etter oral administrering. Absolutt oral biotilgjengelighet hos både kvinner og menn er ca. 50 %. Median T_{max} er 1,5 timer etter oral dosering.

AUC og $C_{\max}$ for eletriptan økte med ca. 20-30 % etter oral administrering sammen med et måltid med høyt fettinnhold. Etter oral administrering under et migreneanfall, ble AUC redusert med ca. 30 % og $T_{\max}$ økte til 2,8 timer.

Etter gjentatt dosering (20 mg tre ganger daglig) i 5-7 dager forble farmakokinetikken til eletriptan lineær og akkumuleringen var forutsigbar. Ved gjentatt dosering av høyere doser (40 mg tre ganger daglig og 80 mg to ganger daglig) var akkumuleringen av eletriptan over 7 dager høyere enn forventet (ca. 40 %).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for eletriptan etter intravenøs administrering er 138 liter, noe som indikerer distribusjon til vev. Eletriptan er proteinbundet kun i moderat grad (ca. 85 %).

Biotransformasjon

In vitro-studier indikerer at eletriptan hovedsakelig metaboliseres via det hepatiske cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Dette funnet underbygges av økte plasmakonsentrasjoner av eletriptan etter samtidig administrering med erytromycin og ketokonazol, kjente selektive og potente CYP3A4-hemmere. *In vitro*-studier indikerer også en liten inlovering av CYP2D6 selv om kliniske studier ikke gir noen holdepunkter for polymorfisme med dette enzymet.

Det er identifisert to sirkulerende hovedmetabolitter som signifikant bidrar til radioaktivitet i plasma etter administrering av C^{14} -merket eletriptan. Metabolitten som dannes ved N-oksidering har ikke vist aktivitet i dyremodeller *in vitro*. Det er vist at metabolitten som dannes ved N-demetylering har tilsvarende aktivitet som eletriptan i dyremodeller *in vitro*. Ett tredje område med radioaktivitet i plasma er ikke blitt formelt identifisert, men det er mest sannsynlig en blanding av hydroksylerte metabolitter som også er observert utskilt i urin og fæces.

Plasmakonsentrasjonen av den aktive N-demetylte metabolitten er kun 10-20 % av morsubstansen og forventes ikke å bidra signifikant til den terapeutiske virkningen av eletriptan.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig total plasmaclearance av eletriptan etter intravenøs administrering er 36 liter/time, noe som gir en halveringstid i plasma på ca. 4 timer. Gjennomsnittlig renal clearance etter oral administrering er ca. 3,9 liter/time. Ikke-renal clearance utgjør ca. 90 % av total clearance, noe som indikerer at eletriptan hovedsakelig elimineres via metabolisme.

Linearitet

Lineær farmakokinetikk er vist i det kliniske doseområdet (20-80 mg).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

En metaanalyse basert på kliniske farmakologistudier og en farmakokinetisk populasjonsanalyse av kliniske data indikerer at kjønn ikke har noen klinisk signifikant innflytelse på plasmakonsentrasjoner av eletriptan.

Eldre (>65 år)

Det er en liten, men ikke statistisk signifikant, reduksjon (16 %) i clearance forbundet med en statistisk signifikant økning i halveringstid (fra ca. 4,4 timer til 5,7 timer) mellom eldre (65-93 år) og yngre voksne personer.

Ungdom (12-17 år)

Farmakokinetikken til eletriptan (40 mg og 80 mg) hos ungdom med migrene, dosert mellom anfall, var tilsvarende den som er sett hos friske voksne.

Barn (6-11 år)

Clearance av eletriptan hos barn er uendret sammenlignet med ungdom. Distribusjonsvolumet er imidlertid lavere hos barn, noe som medfører høyere plasmakonsentrasjoner enn forventet etter samme dose gitt til voksne.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Personer med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B) viste en statistisk signifikant økning i både AUC (34 %) og halveringstid. Det var en liten økning i C_{max} (18 %). Denne lille endringen i eksponering anses ikke å være klinisk relevant.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Personer med mild (kreatininclearance 61-89 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 31-60 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance <30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon hadde ingen statistisk signifikant endring av farmakokinetikken til eletriptan eller plasmaproteinbinding. Blodtrykksøkninger ble sett i denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktose, vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Paraoransje FCF aluminiumlakk (E 110)
Lecitin (soya) (E 322)
Xantangummi (E 415)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 mg: Blistere av PVC/Aclar-Al og OPA-Al/PVC-Al i pakninger med 3, 4, 6, 6 x 1, 10, 18 eller 20 filmdrasjerte tabletter.

40 mg: Blistere av PVC/Aclar-Al og OPA/Al/PVC-Al i pakninger med 3, 4, 6, 6 x 1, 10, 10 x 1, 18 eller 20 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pensa Pharma AB
Norrandsgatan 10
111 43 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 12-9386

40 mg: 12-9387

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.07.2014

Dato for siste fornyelse: 19.12.2018

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2022