

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relpax 20 mg filmdrasjerte tabletter

Relpax 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Relpax 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg eletriptan (som hydrobromid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 23 mg og laktose og 0,036 mg paraoransje

Relpax 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg eletriptan (som hydrobromid),

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 46 mg laktose og 0,072 mg paraoransje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Relpax 20 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, konvekse, oransje tabletter preget med "REP 20" på den ene siden og "VLE" på den andre.

Relpax 40 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, konvekse, oransje tabletter preget med "REP 40" på den ene siden og "VLE" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Relpax er indisert til voksne for akutt behandling av hodepinefasen av migreneanfall med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Relpax tabletter skal tas så snart som mulig etter at symptomer på migrenehodepine inntreffer, men de er også effektive hvis de tas på et senere tidspunkt under migreneanfallet.

Relpax har ikke vist å forhindre migrenehodepine, hvis tatt under aurafasen, og Relpax skal derfor bare brukes under hodepinefasen av migrene.

Relpax tabletter skal ikke tas profylaktisk.

Voksne (18-65 år):

Anbefalt initial dose er 40 mg.

Ved tilbakefall av hodepine innen 24 timer: Hvis hodepinen kommer tilbake innen 24 timer etter initial respons, har en ytterligere dose av samme styrke Relpax tabletter vist seg å være effektiv i behandling av tilbakefall. Hvis en tilleggsdose er nødvendig, skal den ikke tas før 2 timer etter initial dose.

Hvis ingen respons oppnås: Hvis pasienten innen 2 timer etter første dose med Relpax ikke oppnår effekt på hodepinen, skal det ikke tas en ytterligere dose for behandling av det samme anfallet, da kliniske studier ikke har vist effekt med en tilleggsdose. Kliniske studier viser at pasienter som ikke responderer på behandlingen av ett anfall trolig vil respondere på behandlingen av påfølgende anfall.

Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt etter et adekvat forsøk med 40 mg (f.eks. bra toleranse og manglende respons i 2 av 3 anfall) kan effektivt behandles med 80 mg (2 × 40 mg) i påfølgende migreaneanfall (se pkt. 5.1). En påfølgende dose på 80 mg skal ikke tas i løpet av 24 timer.

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

Eldre pasienter

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

Pediatrisk populasjon

Ungdom (12-17 år)

Effekten av Relpax hos ungdom mellom 12 og 17 år er ikke dokumentert. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger vedrørende dosering kan gis.

Barn (6-11 år)

Sikkerhet og effekt av Relpax hos barn mellom 6 og 11 år er ikke dokumentert. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen anbefalinger vedrørende dosering kan gis.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ettersom bruk av Relpax ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er det kontraindisert hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da blodtrykkseffekten av Relpax er forsterket ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4), anbefales en 20 mg initialdose for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Maksimal daglig dose bør ikke overskride 40 mg. Relpax er kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Relpax er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor eletriptanhydrobromid 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 koronararterievasospasme (Prinzmetal-angina) objektive eller subjektive symptomer på iskemisk hjertesykdom.
- signifikant arytmi eller hjertesvikt.
- perifer vaskulær sykdom.
- tidligere cerebrovaskulære hendelser (CVA) eller transitorisk iskemisk anfall (TIA).
- Bruk av ergotamin eller ergotaminderivater (inkludert metysergid) innenfor 24 timer før eller etter behandling med eletriptan (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk av andre 5-HT₁ reseptoragonister og eletriptan.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Relpax skal kun brukes når klar migrenediagnose foreligger. Relpax er ikke indisert for behandling av hemiplegisk, oftalmoplegisk eller basilaris migrene.

Relpax skal ikke gis for behandling av atypisk hodepine, dvs. hodepine som kan være relatert til mulig alvorlig tilstand (slag, aneurisme ruptur) hvor cerebrovaskulær vasokonstriksjon kan være skadelig.

Eletriptan kan assosieres med forbigående symptomer inkludert brystsmerte og tetthet som kan være intense og involvere svelget (se pkt. 4.8). Når slike symptomer synes å indikere iskemisk hjertesykdom, bør ikke ytterligere dose tas og tilfredsstillende undersøkelse bør utføres.

Pasienter med hjertesvikt

Relpax skal ikke gis uten forutgående undersøkelse av pasienter hvor udiagnostisert kardial sykdom er sannsynlig, eller til pasienter med risiko for koronarsykdom (CAD) (f.eks. pasienter med hypertensjon, diabetes, røykere eller brukere av nikotinsubstitutter, menn over 40 år, postmenopausale kvinner og de med klar familieanamnese med koronarsykdom). Kardiologisk undersøkelse vil kanskje ikke identifisere alle pasienter med kardiovaskulær sykdom og i meget sjeldne tilfeller har pasienter uten underliggende kardiovaskulær sykdom fått alvorlige kardiale bivirkninger når 5-HT₁ agonister er blitt gitt. Pasienter med påvist koronarsykdom bør ikke gis Relpax (se pkt. 4.3).

5-HT₁ reseptoragonister er blitt forbundet med koronar vasospasme. I sjeldne tilfeller er myokard iskemi eller infarkt blitt rapportert ved 5-HT₁ reseptoragonister.

Bivirkninger kan opptre hyppigere ved samtidig bruk av triptaner og urtepreparater inneholdende Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

I det kliniske doseringsområdet er det sett en svak og forbigående blodtrykksøkning med eletriptandoser på 60 mg eller høyere. Disse økningene var imidlertid ikke assosiert med klinisk sekvele i det kliniske utprøvningsprogrammet. Effekten var betydelig mer uttalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var gjennomsnittlig maksimal økning i systolisk blodtrykk 14-17 mm Hg (normalt 3 mm Hg) og for diastolisk blodtrykk 14-21 mm Hg (normalt 4 mm Hg). Hos eldre personer var gjennomsnittlig maksimale økning i systolisk blodtrykk 23 mm Hg sammenlignet med 13 mm Hg hos unge voksne (placebo 8 mm Hg).

Etter markedsføring er det rapportert blodtrykksøkning hos pasienter som tar eletriptantdoser på 20 og 40 mg og hos pasienter som verken har nedsatt nyrefunksjon eller er eldre.

Legemiddelutløst hodepine

Langvarig bruk av ethvert smertestillende mot hodepine kan forverre tilstanden. Hvis en slik situasjon erfares eller mistenkes, skal medisinske råd gis og behandlingen bør opphøre. Diagnosen legemiddelutløst hodepine bør mistenkes hos pasienter som ofte eller daglig har hodepine på tross av (eller på grunn av) regelmessig bruk av legemidler mot hodepine.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) er rapportert ved samtidig bruk av triptaner og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer). Disse reaksjonene kan være alvorlige. Hvis samtidig behandling med eletriptan og en SSRI eller SNRI er klinisk berettiget, anbefales nødvendig observasjon av pasienten, spesielt ved oppstart av behandling, ved doseøkning eller når gitt som tillegg til annen behandling med 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.

Relpax 20 mg og 40 mg tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett. Pasienter som er på en natriumfattig diett kan informeres om at disse legemidlene er så godt som «natriumfrie».

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 betablokker, trisykliske antidepressiva, selektive serotonin reopptakshemmere og flunarizin, men data fra formelle kliniske interaksjonsstudier med disse legemidlene er ikke tilgjengelig (andre enn propranolol, se under).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser fra kliniske studier har antydnet at legemidlene betablokkere, trisykliske antidepressiva, selektive serotonin reopptakshemmere, østrogenbasert hormonsubstitusjonsbehandling, østrogenholdige orale antikonsepsjonsmidler og kalsiumkanalblokkere sannsynligvis ikke har effekt på de farmakokinetiske egenskapene til eletriptan.

Eletriptan er ikke substrat for MAO. Det er derfor ikke forventet interaksjon mellom eletriptan og MAO-hemmere. 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 eller 1,4. Økningen i eksponeringen (AUC) for eletriptan var henholdsvis 1,3, 2,7 eller 2,0. Denne effekten er vurdert ikke å være klinisk signifikant da den ikke var assosiert med økning i blodtrykk eller uønskede hendelser sammenlignet med administrering av eletriptan alene.

I kliniske studier med erytromycin (1000 mg) og ketokonazol (400 mg), som er spesifikke og potente hemmere av CYP3A4, ble det observert signifikant økning i C_{max} (2 og 2,7 ganger) og AUC (3,6 og 5,9 ganger) for eletriptan. Denne økningen i eksponering ble assosiert med en økning i eletriptan $t_{1/2}$ fra 4,6 til 7,1 timer for erytromycin og fra 4,8 til 8,3 timer for ketokonazol (se pkt. 5.2). Relpax bør

derfor ikke brukes sammen med potente CYP3A4-inhibitorer f.eks. ketakonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og proteaseinhibitorer (ritonavir, indinavir og nelfinavir).

I kliniske studier med koffein/ergotamin gitt oralt 1 og 2 timer etter eletriptan, ble en liten, men additiv økning i blodtrykk observert som forventet ut fra farmakologien til de to legemidlene. Det er derfor anbefalt at verken ergotamin eller ergotaminliknende legemidler (f.eks. dihydroergotamin) tas i løpet av 24 timer etter eletriptan. Omvendt skal det gå minst 24 timer etter inntak av ergotaminpreparater før eletriptan gis.

Effekt av eletriptan på andre legemidler

Det er ingen holdepunkter for *in vitro* eller *in vivo* at kliniske doser (og nærliggende konsentrasjoner) av eletriptan vil inhibere eller indusere cytokrom P450 enzymer, inkludert CYP3A4 legemiddelmetaboliserende enzymer. Det er derfor ikke sannsynlig at eletriptan vil forårsake klinisk viktige legemiddelinteraksjoner mediert via disse enzymene.

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) / serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) og serotonergt syndrom:

Det har vært rapporter som beskriver pasienter med symptomer samsvarende med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter bruk av selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) og triptaner (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: For Relpax foreligger det ikke kliniske data fra eksponerte graviditeter. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Relpax skal kun brukes ved graviditet hvis helt nødvendig.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Relpax er brukt i kliniske studier av mer enn 5000 pasienter som har brukt en eller to doser av Relpax 20, 40 eller 80 mg. De vanligste bivirkningene av Relpax 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 uønskede hendelser.

Liste over bivirkninger

De følgende bivirkninger (med insidens $\geq 1\%$ 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	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer:	faryngitt og rhinitt		infeksjon i respirasjonstrakt us
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:			lymfadenopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:		anoreksi	
Psykiatriske lidelser:		unormale tanker, agitasjon, forvirring, depersonalisering, eufori, depresjon og insomni	emosjonell labilitet
Nevrologiske sykdommer:	somnolens, hodepine, svimmelhet, prikking eller unormal følelse, hypertoni, hypoestesi og myasteni	tremor, hyperestesi, ataksi, hypokinesi, talevansker, stupor og smaksforstyrrelse	
Øyesykdommer:		unormalt syn, øyesmerte, lysømfintlighet og tåreforstyrrelser	konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint:	vertigo	øresmerte, tinnitus	
Hjertesykdommer:	palpitasjon og takykardi		bradykardi
Karsykdommer:	rødming	perifer vaskulær sykdom	sjokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	tetthet i svelget	dyspné, respirasjonsforstyrrelse og gjesping	astma og stemme- forandringer
Gastrointestinale sykdommer:	magesmerter, kvalme, munntørrehet og dyspepsi	diaré og glossitt	forstoppelse, øsofagitt, tungeødem og oppstøt
Sykdommer i lever og galleveier:			hyperbilirubine mi og økt ASAT
Hud- og underhudssykdommer:	svetting	utslett og kløe	hudsykdom og urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:.	ryggsmerter, myalgi	artralgi, artrose og bensmerter	artritt, myopati og rykninger
Sykdommer i nyre og urinveier:		hyppigere vannlating, urinveisforstyrrelse og polyuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:			smerter i brystene og

			menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	varmefølelse, asteni, brystsymptomer (smerte, tetthet, trykk), frysninger og smerter	uvelhet, ansiktsødemer, tørste, ødemer og perifere ødemer	

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

Karsykdommer: hypertensjon

Hjertesykdommer: myokardiskemi eller infarkt, koronar arteriespasme

Gastrointestinale sykdommer: som for enkelte andre 5HT 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 overdose.

I tilfelle av en overdose bør standard støttende behandling tilpasses som nødvendig. Halveringstiden for eletriptan er ca. 4 timer. Etter overdosering av eletriptan bør derfor monitorering av pasienter med generell støttende behandling fortsette i minst 20 timer eller mens symptomer og tegn vedvarer.

Det er ukjent hvilken effekt hemodialyse eller peritonealdialyse har på serumkonsentrasjon av eletriptan.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv 5HT₁-reseptoragonist, ATC-kode: N02CC06.

Virkningsmekanisme

Eletriptan er en selektiv agonist av vaskulær 5-HT_{1B} og neuronal 5-HT_{1D} reseptorer. Eletriptan viser også høy affinitet for 5-HT_{1F} reseptor som kan bidra til dets virkning mot migrene. Eletriptan har beskjeden affinitet for human rekombinant 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} og 5-HT₇ reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Relpax i behandlingen av akutt migrene er undersøkt i 10 placebokontrollerte studier som omfattet flere enn 6000 pasienter (alle behandlingsgrupper) ved doser på 20-80 mg. Lindring av hodepine inntraff så tidlig som 30 minutter etter oral dosering. Responsrate (dvs. reduksjon av moderat og alvorlig hodepine-smerte til ingen eller mild smerte) 2 timer etter dosering var 59-77 % for 80 mg, 54-65 % for 40 mg, 47-54 % for 20 mg og 19-40 % for placebo. Relpax var også effektivt i behandlingen av assosierte symptomer ved migrene som brekninger, kvalme, fotofobi og fonofobi.

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

Relpax forblir effektivt ved menstruasjonsassosiert migrene. Hvis Relpax tas under aurafasen, er det ikke vist å forebygge migrenehodepinen, og Relpax skal derfor kun brukes under hodepinefasen av migrene.

I en ikke-placebokontrollert farmakokinetikkstudie ble det sett større økninger i blodtrykket etter en 80 mg dose av Relpax hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon enn hos friske frivillige (se pkt. 4.4). Dette kan ikke forklares ut fra noen 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 gastrointestinaltraktus (minst 81 %) etter oral administrasjon. Absolutt oral biotilgjengelighet hos kvinner og menn er ca 50 %. Median T_{max} er 1,5 timer etter oral dosering. Lineær farmakokinetikk i klinisk doseringsområde (20-80 mg).

AUC og C_{max} for eletriptan etter oral administrasjon økte med ca. 20-30 % ved samtidig inntak av måltid med høyt fettinnhold. Ved oral administrasjon i forbindelse med migreaneanfall 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 forblir farmakokinetikken av 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 etter 7 dager høyere enn forventet (ca. 40 %).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av eletriptan etter i.v. administrasjon er 138 l. Dette indikerer distribusjon til vev. Eletriptan er kun moderat proteinbundet (ca. 85 %).

Biotransformasjon

In vitro studier indikerer at eletriptan metaboliseres primært via hepatiske cytokrom P450 enzym CYP3A4. Disse funnene underbygges av økte plasmakonsentrasjoner av eletriptan når det gis sammen med erytromycin og ketokonazol som er kjente selektive og potente CYP3A4-hemmere. *In vitro* studier indikerer også en mindre involvering av CYP2D6 selv om kliniske studier ikke indikerer noen sammenheng med polymorfisme med dette enzymet.

Det er identifisert to sirkulerende hovedmetabolitter som signifikant bidrar til radioaktivitet i plasma etter administrasjon av C^{14} -merket eletriptan. Metabolitten som er dannet ved N-oksidering, har ikke vist aktivitet i animalske *in vitro* modeller. Metabolitten som er dannet ved N-demetylering har vist liknende aktivitet som eletriptan i animalske *in vitro* modeller. 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-demetylerede metabolitten er bare 10-20 % av morsubstansen og forventes ikke å bidra signifikant til den terapeutiske virkningen av eletriptan.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance av eletriptan etter i.v. administrasjon er 36 l/time resulterende i en plasma halveringstid på ca. 4 timer. Gjennomsnittlig renal clearance etter oral administrasjon er ca. 3,9 l/time. Ikke-renal clearance står for omlag 90 % av den totale clearance, hvilket indikerer at eletriptan hovedsakelig elimineres via metabolisme.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Kjønn

En meta-analyse basert på kliniske farmakologistudier og en populasjons-farmakokinetisk analyse av kliniske data indikerer at kjønn ikke har noen klinisk signifikant innflytelse på plasmakonsentrasjoner av eletriptan.

Eldre (over 65 år)

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

Ungdom (12-17 år)

Farmakokinetikken av eletriptan (40 mg og 80 mg) hos yngre migrenepasienter, dosert mellom anfall, var liknende den sett hos friske voksne.

Barn (6-11 år)

Clearance hos barn er uforandret i forhold til ungdom. Distribusjonsvolumet er imidlertid lavere hos barn, noe som resulterer i 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 (kreatinin clearance 61-89 ml/min), moderat (kreatinin clearance 31-60 ml/min) eller alvorlig (kreatinin clearance < 30 ml/min) 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 avdekket ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne: MikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat.

Filmdrasjering: titandioksid (E171), hypromellose, laktosemonohydrat, glyseroltriacetat og paraoransje FCF (E110).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ugjennomsiktig PVC/aclar/aluminium blister: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

HDPE bokser: Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC/aclar/aluminium blisterpakninger inneholdende 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 og 100 tabletter (20, 40 mg).

HDPE bokser med barnesikret HDPE/PP lukking inneholdende 30 og 100 tabletter (20, 40 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 01-2002

40 mg: 01-2003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.07.2001

Dato for siste fornyelse: 12.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2023