

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RELERT 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg eletriptaania (eletriptaanihydrobromidina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46 mg laktoosimonohydraattia ja 0,072 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Pyöreä, kupera, oranssinvärinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”REP 40” ja toisella puolella ”Pfizer”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

RELERT on tarkoitettu aikuisten esioireisen tai esioireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuuttiin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

RELERT-tabletteja ei pidä käyttää estohoitoon.

##### Aikuiset (18–65-vuotiaat):

Suosittelun aloitusannos on 40 mg.

*Jos päänsärky uusiutuu 24 tunnin kuluessa:* Jos migreenipäänsärky uusiutuu 24 tunnin kuluessa ensimmäisen annoksen aikaansaamasta hoitovasteesta, toisen samanvahvuisen RELERT-annoksen 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 RELERT-valmisteen käyttöä iäkkäille potilaille ei suositella.

#### Pediatriset potilaat:

##### *Nuoret (12–17-vuotiaat)*

RELERT-valmisteen 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)*

RELERT-valmisteen 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 RELERT-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sitä ei saa käyttää tällaisille potilaille.

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

#### Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

RELERT-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat/joilla on

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

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

RELERT-tabletteja ei tule käyttää yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, josamysiinin ja proteaasinestäjien (ritonaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri) kanssa.

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

RELERT-tabletteja ei tule 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

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

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

Kun eletriptaanin hoitoannos on 60 mg tai suurempi, verenpaineen on todettu kohoavan lievästi ja ohimenevästi. Tällaiseen verenpaineen nousuun ei kliinisessä tutkimusohjelmassa ole kuitenkaan liittynyt kliinisiä jälkitiloja. Vaikutus oli paljon suurempi munuaisten vajaatoimintapotilailla ja iäkkäillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla systolinen verenpaine kohosi keskimäärin enintään 14–17 mmHg (terveillä tutkimushenkilöillä 3 mmHg) ja diastolinen verenpaine enintään 14–21 mmHg (terveillä tutkimushenkilöillä 4 mmHg). Iäkkäillä tutkimushenkilöillä systolinen verenpaine kohosi keskimäärin enintään 23 mmHg ja nuorilla aikuisilla 13 mmHg (lumelääkettä saaneilla tutkimushenkilöillä 8 mmHg). Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu

verenpaineen kohoamista myös potilailla, joiden käyttämä eletriptaniannos oli 20 mg ja 40 mg, sekä potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja alle 65-vuotiailla potilailla.

#### Särkylääkepäänsärky

Minkä tahansa päänsärkyyn tarkoitetun kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos tällainen tilanne tulee eteen tai sitä epäillään, on 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).

#### Serotoniinioireyhtymä

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

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

#### Muiden lääkkeiden vaikutus eletriptaniin

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

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

Eletriptani 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 merkittävinä, 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 RELERT-tablettien kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin suun kautta kofeiini-ergotamiini-yhdistelmävalmistetta yhden ja kahden tunnin kuluttua eletriptaniannoksesta, 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 ergotamiinityyppejä lääkkeitä (esimerkiksi dihydroergotamiinia). Samoin potilaan tulee odottaa

vähintään 24 tuntia, ennen kuin hän ottaa eletriptaania ergotamiinia sisältävän valmisteon oton jälkeen.

#### Eletriptaaniin vaikutus muihin lääkkeisiin

*In vitro* tai *in vivo* ei ole saatu näyttöä siitä, että eletriptaani estäisi tai indusoisi 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 epävakaus ja hermo-lihaspoikkeavuudet) (ks. kohta 4.4).

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

Raskaus:

Kliinisiä tutkimustuloksia raskaudenaikaisesta altistuksesta RELERT-valmisteelle ei ole.

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

Imetys:

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

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

RELERT-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Migreeni tai RELERT-hoito voi aiheuttaa joillekin potilaille tokkuraisuutta tai heitehuimausta. Siksi potilasta on neuvottava arvioimaan kykyään suoriutua monimutkaisista tehtävistä, kuten ajamisesta migreenikohtauksen aikana ja RELERTin annon jälkeen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto valmisteon turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa yli 5 000 tutkimushenkilölle on annettu yksi tai kaksi 20, 40 tai 80 mg:n RELERT-annosta. 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 ( $\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$ ).

| <b>Elinjärjestelmä</b>                               | <b>Yleiset</b>                                                                                                                                    | <b>Melko harvinaiset</b>                                                                         | <b>Harvinaiset</b>                                        |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Infektiot</b>                                     | Nielutulehdus ja riniitti                                                                                                                         |                                                                                                  | Hengitystieinfektio                                       |
| <b>Veri ja imukudos</b>                              |                                                                                                                                                   |                                                                                                  | Lymfadenopatia                                            |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>                 |                                                                                                                                                   | Anoreksia                                                                                        |                                                           |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                            |                                                                                                                                                   | Poikkeava ajattelu, agitaatio, sekavuus, depersonalisaatio, euforia, masennus ja unettomuus      | Tunne-elämän labiilius                                    |
| <b>Hermosto</b>                                      | Uneliaisuus, päänsärky, heitehuimaus, kihelmöinti tai epänormaalit tuntemukset, lisääntynyt lihasjänteys, heikentynyt tuntoaisti ja lihasheikkous | Vapina, lisääntynyt tuntoherkkyys, ataksia, hypokinesia, puhehäiriö, stupor ja makuaistin häiriö |                                                           |
| <b>Silmät</b>                                        |                                                                                                                                                   | Näköhäiriöt, silmäkipu, silmien valonarkuus ja kyynelmuodostus-häiriö                            | Silmän sidekalvotulehdus                                  |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>                        | Kiertohuimaus                                                                                                                                     | Korvakipu, korvien soiminen                                                                      |                                                           |
| <b>Sydän</b>                                         | Sydämentykytys ja takykardia                                                                                                                      |                                                                                                  | Bradykardia                                               |
| <b>Verisuonisto</b>                                  | Kasvojen punoitus ja kuumoitus                                                                                                                    | Ääreisverisuoni-häiriö                                                                           | Sokki                                                     |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>      | Kiristävä tunne kurkussa                                                                                                                          | Hengenahdistus, hengityshäiriö ja haukottelu                                                     | Astma ja äänenmuutokset                                   |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                          | Vatsakipu, pahoinvointi, suun kuivuminen ja dyspepsia                                                                                             | Ripuli ja kielitulehdus                                                                          | Ummetus, ruokatorvitulehdus, kielen turvotus ja röyhtäily |
| <b>Maksa ja sappi</b>                                |                                                                                                                                                   |                                                                                                  | Hyperbilirubinemia ja suurentunut ASAT-arvo               |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                      | Hikoilu                                                                                                                                           | Ihottuma ja kutina                                                                               | Iho-oireet ja nokkosihottuma                              |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 | Selkäkipu, lihaskipu                                                                                                                              | Nivelkipu, artroosi- ja luukipu                                                                  | Niveltulehdus, lihassairaus ja lihasten nykiminen         |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                       |                                                                                                                                                   | Lisääntynyt virtsaamistiheys, häiriö virtsateiden toiminnassa ja runsasvirtsaisuus               |                                                           |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |                                                                                                                                                   |                                                                                                  | Kipu rinnoissa ja runsaat kuukautiset                     |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | Lämmön tunne, voimattomuus, rintakehän oireet                                                                                                     | Sairaudentunne, kasvojen turvotus, jano, turvotus ja                                             |                                                           |

|  |                                                                   |                |  |
|--|-------------------------------------------------------------------|----------------|--|
|  | (kipu, puristava tunne, paineentunne)<br>vilunväristykset ja kipu | ääreisturvotus |  |
|--|-------------------------------------------------------------------|----------------|--|

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

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Hermosto: Serotoniinioireyhtymä, muutamassa harvinaisessa tapauksessa pyörtymiskohtaus, aivohalvaus.

Verisuonisto: Kohonnut verenpaine.

Sydän: Rasitusrintakipu tai sydäninfarkti, sepelvaltimospasmi.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

[www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin eletriptaanipitoisuuksiin ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

RELERT-valmisteen tehoa ja turvallisuutta migreenin akuuttihoitossa on arvioitu 10 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yli 6 000 potilasta (kaikki hoitoryhmät), jotka saivat 20–80 mg:n RELERT-annoksia. Päänsärky lievittyi jo 30 minuutin kuluttua suun kautta annostelusta. Hoitovaste (eli keskivaikean tai vaikean päänsärkykivun joko loppuminen tai lievittyminen lieväksi kivuksi) saavutettiin 2 tunnin kuluttua annostelusta 80 mg:n annoksella 59–77 %:lla, 40 mg:n annoksella 54–65 %:lla, 20 mg:n annoksella 47–54 %:lla ja lumelääkkeellä 19–40 %:lla. RELERT 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.

RELERT säilyttää tehonsa kuukautisiin liittyvässä migreenissä. Ennakko-oireiden aikana otettuna RELERT-tablettien ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä, ja siksi valmistetta tulee ottaa vain päänsärkyvaiheen aikana.

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että eletriptaani metaboloituu ensisijaisesti maksan sytokromi P450



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

C<sup>14</sup>-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 annossa 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<sub>max</sub>-arvo suureni hiukan (18 %). Tätä pientä altistuksen muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin*

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste*

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Glyseroltriasetaatti

Paraoranssi (E110)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Läpikuultamattomat PVC/Aclar/alumiini-läpipainoliuskat: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-tablettipurkit: Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpikuultamattomat PVC/Aclar/alumiini-läpipainoliuskat: 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 ja 100 tablettia.

HDPE-tablettipurkit, joissa on lapsiturvallinen HDPE/polypropyleenikorkki: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16425

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.7.2001*

*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.2.2011*

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.2.2018