

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Relpax 20 mg eða 40 mg, filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Relpax 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af eletriptani (sem hýdróbrómið).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 23 mg af laktósa og 0,036 mg af sólsetursgulu.

Relpax 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af eletriptani (sem hýdróbrómið).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 46 mg af laktósa og 0,072 mg af sólsetursgulu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Relpax 20 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, kúptar, appelsínugular töflur, merktar „REP20“ á annarri hliðinni og „VLE“ á hinn.

Relpax 40 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, kúptar, appelsínugular töflur, merktar „REP40“ á annarri hliðinni og „VLE“ á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Relpax er ætlað til bráðrar meðferðar á höfuðverk mígrenikasta, með eða án fyrirboða (aura) hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Relpax töflur á að taka svo fljótt sem auðið er eftir að mígrenihöfuðverkur byrjar, en lyfið verkar einnig þótt það sé tekið á síðari stigum mígrenikasta.

Sýnt hefur verið fram á að Relpax, tekið meðan á fyrirboða stendur, kemur ekki í veg fyrir höfuðverk. Því á aðeins að taka Relpax eftir að mígrenihöfuðverkurinn byrjar.

Relpax töflur á ekki að taka sem fyrirbyggjandi við mígreni.

Fullorðnir (18-65 ára):

Ráðlagður upphafsskammtur er 40 mg.

Ef höfuðverkur kemur að nýju innan 24 klst.: Ef mígrenihöfuðverkur kemur að nýju innan 24 klst. frá því að fyrra kast kom hefur annar skammtur af Relpax í sama styrkleika reynst árangursríkur. Ef þörf er á viðbótarskammti á ekki að taka hann innan 2 klst. frá upphafsskammti.

Ef lyfið gefur enga svörun: Ef sjúklingur sýnir enga svörun við upphafsskammti af Relpax innan 2 klst. á hann ekki að taka annan skammt við sama mígrenikasti því virkni viðbótarskammts hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum svo fullnægjandi sé. Klínískar rannsóknir sýna að flestir sjúklingar sem ekki sýna svörun við fyrstu meðferð sýna svörun við seinni mígreniköst.

Sjúklingar, sem ekki fá fullnægjandi verkun eftir að hafa reynt 40 mg (t.d gott þol og engin svörun í tveimur af þremur köstum), geta fengið nægilega verkun eftir 80 mg skammt (2 x 40 mg) í seinni mígreniköstum (sjá kafla 5.1). Annan 80 mg skammt á ekki að taka innan 24 klst.

Hámarksskammtur á sólarhring á ekki að vera meiri en 80 mg (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar

Öryggi og verkun eletriptans hjá sjúklingum 65 ára og eldri hafa ekki verið metin á kerfisbundinn hátt, þar sem fáir sjúklingar úr þessum hópi hafa verið í klínískum rannsóknum. Notkun Relpax hjá öldruðum er því ekki ráðlögð.

Börn

Unglingar (12-17 ára)

Virknir Relpax hefur ekki verið staðfest hjá unglungum á aldrinum 12-17 ára. Fyrirliggjandi gögn eru tilgreind í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja um skammta.

Börn (6-11 ára)

Öryggi og verkun Relpax hjá börnum á aldrinum 6-11 ára hafa ekki verið staðfest. Fyrirliggjandi gögn eru tilgreind í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja um skammta.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi er frábending við notkun Relpax því notkun Relpax hjá þessum sjúklingum hefur ekki verið rannsökuð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Blóðþrýstingshækkandi áhrif Relpax aukast við skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4) og því er mælt með 20 mg upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta nýrnastarfsemi. Hámarksskammtur á sólarhring hjá þessum sjúklingahóp á ekki að vera meiri en 40 mg. Alvarleg nýrnabilun er frábending.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

4.3 Frábendingar

Notkun Relpax er frábending hjá sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- alvarlega skert lifrar- eða nýrnastarfsemi.
- meðalalvarlegan eða alvarlegan háþrýsting eða ómeðhöndlaðan háþrýsting.

- staðfestan kransæðasjúkdóm, þ.m.t. blóðþurrð í hjarta (hjartaöng, sögu um hjartadrep og staðfesta einkennalaus blóðþurrð). Sjúklingar með kransæðaherping (Prinzmetal's angina), huglæg eða hlutlæg einkenni um blóðþurrð í hjarta.
- verulegar hjartsláttartruflanir eða hjartabilun.
- sjúkdóma í útlægum æðum.
- sögu um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast.
- meðferð með ergotamíni eða afleiðum ergotamíns (þ.m.t. metýsergíð), innan 24 klst. fyrir eða eftir gjöf eletriptans (sjá kafla 4.5).
- samhliðameðferð með öðrum 5-HT₁ viðtakaörvum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Relpax á ekki að nota samhliða kröftugum CYP3A4 hemlum svo sem: ketókónazóli, ítrakónazóli, erytrómýsíní, klaritrómýsíní, jósamýsíní og próteasahemlum (rítónavír, indínavír og nelfínavír).

Relpax á aðeins að nota þegar staðfest greining á mígreni liggur fyrir. RELPAX er ekki ætlað til meðhöndlunar á helftarlömunar-, sjónlömunar- og heilastofnsmígreni (hemiplegic, ophthalmoplegic og basilar migraine).

Relpax á ekki að nota til meðhöndlunar á óhefðbundnum höfuðverkjum líkt og höfuðverk sem gæti verið vegna undirliggjandi sjúkdóma (heilablóðfall, rifinn slagæðagúlpur) þar sem æðasamdráttur í heila getur verið skaðlegur.

Eletriptan getur tengst tímabundnum einkennum, þar á meðal brjóstverk og herpingi, sem getur verið mikill og tengst hálsi (sjá kafla 4.8). Þegar grunur leikur á að þessi einkenni bendi til blóðþurrðarhjartasjúkdóms á að hætta töku lyfsins og gera viðeigandi ráðstafanir.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

Mælt er með rannsókn á kransæðum áður en notkun Relpax hefst, hjá sjúklingum þar sem líkur eru á ógreindum hjarta- eða kransæðasjúkdómum (t.d. sjúklingum með háþrýsting, sjúklingum með sykursýki, reykingafólki og þeim sem nota níkótínsamsetningar, karlmönnum eldri en 40 ára, konum eftir tíðahvörf og þeim sem eru með fjölskyldusögu um kransæðasjúkdóm). Rannsókn á kransæðum sannkennir ekki alla sjúklinga með kransæðasjúkdóma og í einstaka tilvikum hafa komið fram alvarlegir hjartasjúkdómar hjá sjúklingum án undirliggjandi kransæðasjúkdóma þegar þeir hafa fengið 5-HT₁ viðtakaörva. Sjúklingum með staðfestan kransæðasjúkdóm á ekki að gefa Relpax (sjá kafla 4.3).

5-HT₁ viðtakaörvar hafa verið tengdir við kransæðaherping. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa blóðþurrðarhjartasjúkdómar og fleygdrep verið tengd við notkun 5-HT₁ viðtakaörva.

Aukaverkanir geta verið algengari þegar náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eru notuð samhliða triptönum.

Á lækningalegu skammtabili hefur sést örlítill og afturkræf hækkun á blóðþrýstingi þegar skammtur eletriptans er 60 mg eða stærri. Í klínískum rannsóknum hefur þessi hækkun þó ekki verið tengd klínískum áhrifum. Áhrifin voru mikið greinilegri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá öldruðum sjúklingum. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi var meðalhámarkshækkun á slagbilsþrýstingi á bilinu 14-17 mmHg (eðlilegt 3 mmHg) og meðalhámarkshækkun á þanþrýstingi var 14-21 mmHg (eðlilegt 4 mmHg). Hjá öldruðum reyndist meðalhámarkshækkun á slagbilsþrýstingi 23 mmHg samanborið við 13 mmHg hjá þeim sem yngri eru (lyfleysa 8 mmHg).

Eftir markaðasetningu hefur einnig verið greint frá hækkunum blóðþrýstingi hjá sjúklingum með heilbrigða nýrnastarfsemi og ekki öldruðum einstaklingum sem tóku 20 mg og 40 mg skammta af eletriptani.

Höfuðverkur sem tengist ofnotkun lyfja

Höfuðverkur getur versnað við langtímanotkun verkjastillandi lyfja við höfuðverk. Ef um höfuðverk vegna lyfjanotkunar er að ræða eða grunur um slíkt, skal veita ráðgjöf um lyfjagjöf og hætta meðferð. Ef sjúklingur fær oft eða daglega höfuðverk, þrátt fyrir reglulega notkun (eða vegna ofnotkunar) verkjalyfja, skal íhuga hvort að höfuðverkurinn sé vegna verkjalyfjanna.

Serótónínheilkenni

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni (m.a. breytingu á geðrænu ástandi, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvafræðilegum afbrigðileika) eftir samhliðameðferð með triptanlyfjum og sértækum serótónínendurupptökuehlum (SSRI) eða serótónín-noradrenalinendurupptökuehlum (SNRI). Þessar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Ef samhliðameðferð með eletriptani og SSRI eða SNRI er læknisfræðilega heimilud, er ráðlagt að hafa náð eftirlit með sjúklingum, einkum í upphafi meðferðar, við skammtaaukningu eða þegar öðrum serótónín lyfjum er bætt við (sjá kafla 4.5).

Relpax inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Relpax inniheldur sólsetursgult sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Relpax 20 mg og 40 mg töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu. Upplýsa má sjúklinga sem eru á natríumskertu mataræði um að lyfið er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á eletriptan

Í klínískum undirstöðurannsóknum (pivotal clinical trials) á eletriptani var ekkert sem benti til milliverkana við: beta-blokka, þríhringlaga þunglyndislyf, sérhæfða serótónínendurupptökuehla og flúnarisín. Niðurstöður úr formlegum klínískum rannsóknum á milliverkunum þessara lyfja liggja ekki fyrir (aðrar en fyrir própranolól, sjá hér að neðan).

Greining á lyfjahvörfum hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum benda til þess að ólíklegt sé að eftirtalin lyf hafi áhrif á lyfhrif eletriptans: Betablokkar, þríhringlaga þunglyndislyf, sérhæfðir serótónín-endurupptökuehlar, hormóna-uppbótarmeðferð byggð á estrógenum, getnaðarvarnarlyf til inntöku, sem innihalda estrógen, og kalsíumgangelkar.

Eletriptan er ekki hvarfefni fyrir mónóamínóoxídasa (MAO). Því þarf ekki að gera ráð fyrir milliverkunum eletriptans og MAO ehla. Formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa því ekki verið gerðar.

Í klínískum rannsóknum með própranolóli (160 mg), verapamíli (480 mg) og flúkónazóli (100 mg) varð 1,1-, 2,2- og 1,4-föld aukning á C_{max} eletriptans, talið í sömu röð. 1,3-, 2,7- og 2,0-föld aukning varð á flatarmáli undir blóðþéttiferli eletriptans (AUC), talið í sömu röð. Þessi áhrif eru ekki talin vera klínískt marktæk þar sem engin hækkun varð á blóðþrýstingi eða fjölgun aukaverkana samanborið við gjöf á eletriptani einu sér.

Í klínískum rannsóknum á erýtrómýsín (1.000 mg) og ketókónazóli (400 mg), sem eru sértækir og öflugir CYP3A4-ehlar, kom fram greinileg aukning á C_{max} fyrir eletriptan (2- og 2,7-földun) og AUC (3,6- og 5,9-földun) talið í sömu röð. Þessi aukning á útsetningu var tengd lengdum helmingunartíma eletriptans úr 4,6 klst. í 7,1 klst. með erýtrómýsín og úr 4,8 til 8,3 klst. með ketókónazóli (sjá kafla 5.2).

Relpax á því ekki að nota samhliða öflugum CYP3A4-ehlum eins og: ketókónazóli, ítrakónazóli, erýtrómýsín, klaritromýsín, jósamýsín og próteasahelum (rítónavíri, indínavíri og nelfínavíri).

Í klínískum rannsóknum á koffeini/ergotamíni til inntöku, sem gefið var 1 og 2 klst. eftir gjöf eletriptans, kom fram lítills háttar, en samt samleggjandi, hækkun á blóðþrýstingi sem er fyrirsjáanleg út frá lyfjafræðilegum eiginleikum þessara tveggja lyfja. Ekki er ráðlegt að gefa lyf sem innihalda ergótamín eða lyf af korndrjólagerð (t.d. díhýdróergotamín) innan 24 klst. frá inntöku eletriptans. Einnig eiga að líða a.m.k. 24 klst. frá gjöf lyfs sem inniheldur ergotamín áður en eletriptan er gefið.

Áhrif eletriptans á önnur lyf

Engar *in vitro* eða *in vivo* vísbendingar eru um að eletriptan í ráðlögðum skömmtum (og þeirri þéttni sem þeim fylgir) minnki eða auki virkni cytókróm P 450 ensíma, þ.m.t. CYP3A4 lyfjaumbrotsensíma. Það er því ólíklegt að eletriptan valdi klínískt mikilvægum milliverkunum fyrir tilstilli þessara ensíma.

Sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI)/ serótónín-noradrenalinendurupptökuhemlar (SNRI) og serótónínheilkenni:

Greint hefur verið frá sjúklingum með einkenni sem líkjast serótónínheilkenni (m.a. breytingu á geðrænu ástandi, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvafræðilegum afbrigðileika) eftir notkun sértækra serótónínendurupptökuhemla (SSRI) eða serótónín-noradrenalinendurupptökuhemla (SNRI) auk triptanlyfja (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga: Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun Relpax á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Relpax á aðeins að nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.

Brjóstgjöf: Eletriptan berst í brjóstamjólki. Í rannsókn, þar sem átta konur fengu 80 mg eletriptan í einum skammti, var magn þess eletriptans sem barst í brjóstamjólki á 24 klst. að meðaltali 0,02% af skammtinum. Engu að síður skal gæta varúðar þegar Relpax er gefið konum með barn á brjósti. Til að draga úr áhrifum á brjóstmylkingu á ekki að gefa brjóst í 24 klst. eftir inntöku.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Relpax hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mígreni eða meðferð með Relpax getur valdið syfju eða svima hjá sumum sjúklingum.

Ráðleggja á sjúklingum að meta hæfni sína til að vinna nákvæmisverk, svo sem akstur í mígrenikasti, og eftir inntöku Relpax.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Í klínískum rannsóknum hefur Relpax í einum eða tveimur skömmtum 20, 40 eða 80 mg verið gefið fleiri en 5.000 einstaklingum. Algengustu aukaverkanir sem komu fram voru: þröttleysi, svefnhöfði, ógleði og sundl. Klínískar rannsóknir, byggðar á slembivalsúrtaki, þar sem notaðir voru 20, 40 eða 80 mg skammtar, sýndu fram á að tíðni aukaverkana hefur tilhneigingu til að vera skammtaháð.

Listi yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum komu eftirfarandi aukaverkanir (með $\geq 1\%$ hærrí tíðni en eftir lyfleysu) fram hjá sjúklingum sem fengu læknisfræðilegan skammt. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni sem algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$).

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Kokbólga og nefkvef		Sýkingar í öndunarvegi
Blóð og eitlar			Eitlastækkun
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Geðræn vandamál		Brenglaðar hugsanir, æsingur, rugl, sjálfhvarf, vellíðan, þunglyndi og svefnleysi	Óstöðugleiki tilfinninga
Taugakerfi	Svefnhöfgi, höfuðverkur, sundl, dofi eða brengluð skynjun, ofstæling, minnkað snertiskyn, vöðvaslen.	Skjálfti, aukið snertiskyn, ósamhæfing vöðvahreyfinga, vanhreyfni, talörðugleikar, hugstol og brenglað bragðskyn	
Augu		Brengluð sjón, augnverkur, ljósfælni og vanstjórnun táraseytingar	Tárubólga
Eyru og völundarhús	Svimi	Eyrnaverkur, eyrnasuð	
Hjarta	Hjartsláttarónot, hraðtaktur		Hægsláttur
Æðar	Roði	Sjúkdómar í útlægum æðum	Lost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Herpingur í kverkum	Andnauð, öndunarerfiðleikar, geispi	Astmi, raddbreyting
Meltingarfæri	Kviðverkir, ógleði, munnþurrkur, meltingartruflanir	Niðurgangur, tungubólga	Hægðatregða, vélindabólga, tungubjúgur og ropi
Lifur og gall			Gallrauðadreyri og hækkað AST
Húð og undirhúð	Sviti	Útbrot og kláði	Húðkvillar og ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir, vöðvaþrautir	Liðverkir, liðhrömun, beinverkir	Liðbólga, liðkvilli og vöðvakippir
Nýru og þvagfæri		Tíð þvaglát, þvagfærasjúkdómar og ofsamiga	
Æxlunarfæri og brjóst			Brjóstverkir og asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hitatilfinning, þróttleysi, brjóstverkur (verkur, þyngsli, þrýstingur), hrollur og verkur	Slen, andlitsbjúgur, þorsti, búgur, búgur í útlimum	

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram við notkun Relpax eru þær sömu og eru skráðar eftir töku annarra 5-HT₁ viðtakaörva.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eftirtöldum aukaverkunum:
Ónæmiskerfi: Ofnæmi, í sumum tilvikum alvarlegt, þ.m.t. ofnæmisjúgur (angioedema).

Taugakerfi: Serótónín heilkenni, einstaka/örfá tilfelli um yfirlið, heilablóðfall.

Æðar: Háþrýstingur.

Hjarta: Blóðþurrð í hjarta eða hjartadrep, hjartaöng.

Meltingarfæri: Greint hefur verið frá einstaka tilfellum blóðþurrðarristolbólgu (ischaemic colitis) eins og eftir töku sumra annarra 5HT_{1B/1D} örva. Uppköst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einstaklingar hafa fengið 120 mg í einum skammti án verulegra aukaverkana. Út frá lyfjafræðilegum eiginleikum lyfja úr þessum flokki má hins vegar gera ráð fyrir að hækkaður blóðþrýstingur eða alvarlegri sjúkdómar frá hjarta og æðakerfi geti komið fram við ofskömmun.

Við ofskömmun á að beita hefðbundinni stuðningsmeðferð eftir því sem þarf. Helmingunartími útskilnaðar eletriptans er um 4 klst. og því á að fylgjast með sjúklingum og gera ráðstafanir um almenna stuðningsmeðferð í að minnsta kosti 20 klst. eftir ofskömmun eða á meðan einkenni vara.

Áhrif blóð- og kviðskilunar á þéttni eletriptans í sermi eru ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfður serótónín (5-HT₁) viðtakaörvi, ATC flokkur: N 02C C06.

Verkunarháttur

Eletriptan er sérhæfður viðtakaörvi fyrir 5-HT_{1B} viðtaka í æðum og 5-HT_{1D} viðtaka í taugum. Eletriptan hefur einnig mikla sækni í 5-HT_{1F} viðtaka sem skýrir verkunarmáta þess við mígreni. Eletriptan hefur takmarkaða sækni í einræktaða 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} og 5-HT₇ viðtaka í mönnum.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Relpax í bráðri meðferð á mígreni hefur verið metin í 10 samanburðarrannsóknunum við lyfleysu, þar sem meira en 6.000 sjúklingar (allir meðferðarhópar) fengu 20-80 mg Relpax. Höfuðverkurinn minnkaði strax 30 mínútum eftir inntöku. Svörun (þ.e. breyting á meðal og miklum höfuðverk í engan eða vægan höfuðverk) 2 klst. eftir inntöku 80 mg var 59-77%, 54-65% eftir 40 mg, 47-54% eftir 20 mg og 19-40% eftir lyfleysu.

Relpax er einnig virkt gegn einkennum sem fylgja mígreni, eins og uppköstum, ógleði og ljós- og hljóðfælni.

Ráðleggingarnar um að auka skammta í 80 mg byggja á opnum langtímarannsóknum og á skammtíma tvíblindri rannsókn, þar sem smávægileg tilhneiging í átt að tölfræðilega marktækum mun, kom fram.

Relpax er virkt gegn mígreni sem fylgir tíðahring kvenna. Relpax kemur ekki í veg fyrir mígrenihöfuðverk ef það er tekið á fyrirboða-tímabilinu og því á aðeins að taka Relpax á höfuðverkja tímabili mígrenisins.

Í lyfjahvarfarannsókn, sem ekki var samanburðarrannsókn, hjá sjúklingum með nýrnabilun var greint frá meiri hækkun á blóðþrýstingi eftir töku 80 mg en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4). Þennan mun er ekki hægt að skýra með breytingum á lyfjahvörfum og getur táknað ákveðna svörun við lyfhrifum eletriptans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eletriptan frásogast hratt og vel frá meltingarvegi (að minnsta kosti 81%) eftir inntöku. Heildaraðgengi lyfsins eftir inntöku hjá körlum og konum er um 50%. Miðgildis T_{max} er 1½ klst. eftir inntöku. Lyfjahvörf voru línuleg á lækisfræðilegu skammtabili (20-80 mg).

Flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) og C_{max} eletriptans jókst um það bil um 20-30% eftir inntöku með fituríkri fæðu. Eftir inntöku í mígrenikasti minnkaði AUC um það bil um 30% og T_{max} jókst í 2,8 klst.

Eftir endurtekna skammta (20 mg þrisvar sinnum á sólarhring) í 5-7 sólarhringa voru lyfjahvörf eletriptans áfram línuleg og uppsöfnun var í samræmi við það sem búast mátti við. Eftir endurtekna stærri skammta (40 mg þrisvar sinnum á sólarhring og 80 mg tvisvar sinnum á sólarhring) var uppsöfnun eletriptans á 7 dögum meiri en áætlað var (um það bil 40%).

Dreifing

Dreifingarrúmmál eletriptans eftir gjöf í bláæð er 138 l, sem gefur til kynna dreifingu í vefi. Eletriptan er aðeins í meðallagi próteinbundið (um 85%).

Umbrot

In vitro rannsóknir gefa til kynna að eletriptan sé fyrst og fremst umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P 450 lifrarensímsins CYP3A4. Þessi kenning er studd með því að við samhliðgjöf á erýtrómýsínu og ketókonazóli sem eru þekktir, sértækir og öflugir CYP3A4 hemlar, eykst þéttni eletriptans í plasma. *In vitro* rannsóknir gefa einnig til kynna smávægilega virkni CYP2D6 þótt klínískar rannsóknir sýni engin tengsl við þetta ensím.

Eftir inntöku á C^{14} merktu eletriptani hafa fundist í blóðrás tvö meginumbrotsefni sem eiga mestan þátt í geislavirkni í plasma. Umbrotsefnið, sem myndast með N-oxun, hefur ekki sýnt virkni í *in vitro* dýralíkönunum. Sýnt hefur verið fram á að umbrotsefnið sem myndast með N-afmetýlingu hefur svipaða virkni og eletriptan í *in vitro* dýralíkönunum. Þriðji hlutinn af geislavirkum efnunum í blóðrás hefur ekki verið greindur að fullu en virðist vera blanda af hýdroxýleruðum niðurbrotsefnum sem hafa einnig fundist í þvagi og hægðum.

Þéttni N-afmetýleraðs virks niðurbrotsefnis í plasma er aðeins 10-20% af upprunalegu magni eletriptans og er því ekki talið skipta máli fyrir virkni eletriptans.

Brotthvarf

Eftir gjöf eletriptans í bláæð er meðalplasmaúthreinsun 36 l/klst. og helmingunartími í plasma um 4 klst. Eftir inntöku er meðalúthreinsun nýrna um 3,9 l/klst. Um það bil 90% af heildarúthreinsun skilst ekki um nýru; þetta bendir til þess að eletriptan hverfi fyrst og fremst brott með umbrotum.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Klínískar lyfjarannsóknir og rannsóknir á lyfjahvörfum meðal þátttakenda í klínískum prófunum benda til þess að kyn hafi ekki klínísk marktæk áhrif á þéttni eletriptans í plasma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Smávægileg minnkun á úthreinsun (16%), sem þó er ekki tölfræðilega marktæk, tengd tölfræðilega marktækri lengingu á helmingunartíma (úr um 4,4 klst. í 5,7 klst.) hjá öldruðum borið saman við yngri fullorðna einstaklinga, hefur komið fram.

Unglingar (12-17 ára)

Lyfjahvörf eletriptans (40 mg og 80 mg) sem gefið var mígrenisjúklingum á unglingsaldri milli mígrenikasta voru sambærileg því sem gerist hjá heilbrigðum fullorðnum.

Börn (6-11 ára)

Úthreinsun eletriptans er sú sama hjá börnum og unglungum. Dreifingarrúmmál er hins vegar minna hjá börnum sem leiðir til meiri þéttni eletriptans í plasma en gera má ráð fyrir hjá fullorðnum eftir sama skammt.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Einstaklingar með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A og B) sýndu tölfræðilega marktæka hækkun á AUC (34%) og helmingunartíma. Lítils háttar aukning varð á C_{max} (18%). Þessi breyting á útsetningu er ekki talin klínískt mikilvæg.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Einstaklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 61-89 ml/mín.), meðalskerta (kreatínín úthreinsun 31-60 ml/mín.) eða alvarlega skerta (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) sýndu ekki tölfræðilega marktæka breytingu hvað varðar lyfjahvörf eletriptans eða próteinbindingu í plasma. Hækkun á blóðþrýstingi kom fram hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínísk gögn, byggð á venjubundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum af völdum endurtekinnna skammta, áhrifum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun, leiddu ekki í ljós sérstaka hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni: Örkristölluð sellulósa, laktósaeinhýdrat, króskaramellósanatríum, magnesíumsterat.

Filmuhúð: Títantvíoxíð (E171), hýprómellósa, laktósaeinhýdrat, glýserólþríasetín og „Sunset Yellow Aluminium Lake“ (E110)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ógagnsæjar (opaque) PVC/aklar/ál þynnupakkningar: Engar sérstakar varúðarreglur um geymslu.
HDPE-glös: Geymið glösin vel lokuð til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsæjar (opaque) PVC/aklar/álþynnupakkningar með 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 eða 100 töflum (20 eða 40 mg).

HDPE glös með HDPE/PP barnaöryggislöki með 30 eða 100 töflum (20 eða 40 mg).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatrix ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Relpax 20 mg: MTnr IS/1/01/013/01

Relpax 40 mg: MTnr IS/1/01/013/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. ágúst 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. júlí 2024.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á www.serlyfjaskra.is.