

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

RELERT 20 mg comprimés pelliculés  
RELERT 40 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### RELERT 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'élériptan (sous forme de bromhydrate).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 23 mg de lactose monohydraté et 0,036 mg de jaune orangé S.

#### RELERT 40 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'élériptan (sous forme de bromhydrate).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 46 mg de lactose monohydraté et 0,072 mg de jaune orangé S.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé [comprimé].

#### RELERT 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés oranges, ronds, convexes avec l'inscription « REP20 » gravée sur une face et « Pfizer » sur l'autre.

#### RELERT 40 mg comprimés pelliculés

Comprimés oranges, ronds, convexes avec l'inscription « REP40 » gravée sur une face et « Pfizer » sur l'autre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

RELERT est indiqué chez les adultes pour le traitement aigu de la phase céphalalgique des crises de migraine avec ou sans aura.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Les comprimés RELERT doivent être pris dès que possible après le déclenchement de la céphalée migraineuse, mais ils sont également efficaces s'ils sont absorbés ultérieurement au cours de la crise de migraine.

Il n'a pas été démontré que les comprimés RELERT pris au cours de la phase avec aura préviennent les céphalées migraineuses. C'est pourquoi RELERT ne sera pris qu'au cours de la phase de céphalées des crises migraineuses.

Les comprimés RELERT ne doivent pas être utilisés de manière prophylactique.

**Adultes (de 18 à 65 ans) :**

La dose initiale recommandée est de 40 mg.

*Si la céphalée récidive dans les 24 heures* : si dans les 24 heures après une réponse initiale, la céphalée migraineuse se déclenche à nouveau, il est démontré qu'une seconde prise du même dosage de RELERT est efficace pour traiter la récurrence. Si une seconde prise est nécessaire, elle ne doit pas être absorbée moins de deux heures après la dose initiale.

*Si aucune réponse n'est obtenue* : si dans les deux heures après la première dose de RELERT, un patient ne répond pas au traitement de la crise de migraine, une seconde prise ne doit pas être absorbée pour la même crise, étant donné que les essais cliniques n'ont pas établi de façon adéquate l'efficacité d'une seconde dose. Les essais cliniques montrent que les patients qui ne répondent pas au traitement d'une crise sont toujours susceptibles de répondre au traitement de la crise suivante.

Les patients qui n'obtiennent pas une efficacité satisfaisante avec une dose de 40 mg (par exemple : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités efficacement avec 80 mg (2 x 40 mg) pour les crises ultérieures de migraine (voir rubrique 5.1). Une deuxième dose de 80 mg ne doit pas être prise dans les 24 heures.

La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 80 mg (voir rubrique 4.8).

*Patients âgés*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan chez le patient âgé de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées de manière systématique en raison du petit nombre de patients de ce type dans les essais cliniques. L'utilisation de RELERT n'est dès lors pas recommandée chez les personnes âgées.

*Population pédiatrique**Adolescents (12 à 17 ans)*

L'efficacité de RELERT chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

*Enfants (6 à 11 ans)*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de RELERT chez les enfants âgés de 6 à 11 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

*Patients souffrant d'insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Dans la mesure où RELERT n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, il est contre-indiqué chez ce type de patients.

*Patients souffrant d'insuffisance rénale*

Les effets du RELERT sur la pression sanguine étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4), une posologie initiale de 20 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée est recommandée. La dose quotidienne maximale chez ces patients ne doit pas dépasser 40 mg. RELERT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

*Mode d'administration*

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

### 4.3 Contre-indications

RELERT est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité au bromhydrate d'élétriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère.
- une hypertension modérément sévère à sévère ou une hypertension légère non traitée.
- une coronaropathie confirmée, y compris une cardiopathie ischémique (angor, antécédents d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse confirmée). Patients avec un vasospasme coronarien (angor de Prinzmetal), des symptômes objectifs ou subjectifs de cardiopathie ischémique.
- des arythmies significatives ou une insuffisance cardiaque.
- une maladie vasculaire périphérique.
- des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT).
- Administration d'ergotamine, de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) dans les 24 heures précédant ou suivant la prise d'élétriptan (voir rubrique 4.5).
- Administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> avec l'élétriptan.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

RELERT ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).

RELERT ne doit être utilisé que lorsqu'un diagnostic certain de migraine a été établi. RELERT n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire.

RELERT ne doit pas être administré dans le traitement des céphalées « atypiques », c'est-à-dire des céphalées qui peuvent être associées à des pathologies potentiellement graves (accident vasculaire cérébral, rupture d'anévrisme), pour lesquelles une vasoconstriction vasculaire cérébrale peut être dangereuse.

L'élétriptan peut provoquer des symptômes passagers (tels que douleur ou oppression thoraciques) qui peuvent être intenses et atteindre le pharynx (voir rubrique 4.8). Si de tels symptômes semblent évoquer une cardiopathie ischémique, le médicament ne sera plus administré et une évaluation appropriée sera effectuée.

#### Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

RELERT ne doit pas être administré sans évaluation préalable dans les cas suivants : patients chez lesquels une cardiopathie non encore diagnostiquée est vraisemblable, ou patients présentant un risque de maladie coronarienne (par exemple patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète, patients fumeurs ou utilisant un traitement de substitution à la nicotine, hommes âgés de plus de 40 ans, femmes en post-ménopause et patients présentant des antécédents familiaux marqués de maladies coronariennes). Il se peut que les évaluations cardiaques ne permettent pas d'identifier tous les patients cardiaques et dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves se sont produits chez des patients sans affection cardiaque sous-jacente, suite à l'administration d'agonistes de la 5-HT<sub>1</sub>. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par RELERT (voir rubrique 4.3).

Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes de la 5-HT<sub>1</sub>. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus ont été signalés avec des agonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>1</sub>.

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de triptans et de préparations de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Dans l'intervalle posologique clinique, des augmentations légères et transitoires de la pression sanguine ont été observées avec des doses supérieures ou égales à 60 mg d'élétriptan. Ces augmentations n'ont toutefois donné lieu à aucune séquelle clinique au cours du programme d'études cliniques. Cet effet était beaucoup plus prononcé chez les sujets âgés et les sujets présentant une insuffisance rénale. Chez les insuffisants rénaux, les augmentations maximales moyennes de pression sanguine systolique variaient entre 14 et 17 mmHg (valeur normale : 3 mmHg) et entre 14 et 21 mmHg (valeur normale : 4 mmHg) pour la pression sanguine diastolique. Chez les sujets âgés, l'augmentation maximale moyenne de pression sanguine systolique était de 23 mmHg par rapport à 13 mmHg chez les jeunes adultes (groupe placebo : 8 mmHg). Des augmentations de la pression sanguine ont également été signalées après commercialisation chez des patients recevant des doses de 20 mg et 40 mg d'élétriptan, ainsi que chez des patients sans insuffisance rénale et chez des sujets non-âgés.

#### Céphalées Chroniques Quotidiennes (CCQ) par abus médicamenteux

L'utilisation prolongée de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Si une telle aggravation apparaît ou est suspectée, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de CCQ par abus médicamenteux doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

#### Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique (incluant une modification de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des anomalies neuromusculaires) a été rapporté suite à l'administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs). Ces réactions peuvent être graves. Si le traitement concomitant par l'élétriptan et un SSRI ou un SNRI est cliniquement justifié, une observation appropriée du patient est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement, avec des augmentations de la dose ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient également du jaune orangé S pouvant déclencher des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé. Les patients suivant un régime pauvre en sodium peuvent être informés que ces médicaments sont essentiellement "sans sodium".

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets des autres médicaments sur l'élétriptan

Dans les essais cliniques pivots sur l'élétriptan, aucune preuve d'interaction avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la flunarizine n'a été signalée, mais on ne dispose pas de données provenant d'études d'interactions cliniques formelles sur ces médicaments (excepté pour le propranolol, voir ci-dessous).

Les analyses pharmacocinétiques par population effectuées au cours des études cliniques ont suggéré que les médicaments suivants : bêtabloquants, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, œstrogénothérapies substitutives, contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et

inhibiteurs calciques, n'ont vraisemblablement pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan.

L'élétriptan n'est pas un substrat pour la monoamine-oxydase. Par conséquent, il ne semble pas qu'il faille prévoir une interaction entre l'élétriptan et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase. C'est pourquoi aucune étude portant spécifiquement sur cette interaction n'a été entreprise.

Au cours des études cliniques avec le propranolol (160 mg), le vérapamil (480 mg) et le fluconazole (100 mg), la  $C_{max}$  de l'élétriptan s'accroissait respectivement d'un facteur de 1,1, 2,2 et 1,4. Le facteur d'accroissement de l'ASC de l'élétriptan était respectivement de 1,3, 2,7 et 2,0. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, dans la mesure où, par rapport à l'administration de l'élétriptan seul, ils n'étaient pas associés à des augmentations de la pression sanguine ou à des événements indésirables.

Au cours des études cliniques portant sur l'érythromycine (1000 mg) et le kétoconazole (400 mg), des inhibiteurs spécifiques et puissants de l'isoenzyme CYP3A4, des augmentations significatives de la  $C_{max}$  de l'élétriptan (d'un facteur de 2 et 2,7 respectivement) et de l'ASC (d'un facteur de 3,6 et 5,9 respectivement) ont été observées. Cette augmentation de l'exposition était associée à un allongement du  $t_{1/2}$  de l'élétriptan de 4,6 à 7,1 heures avec l'érythromycine, et de 4,8 à 8,3 heures pour le kétoconazole (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi RELERT ne doit pas être utilisé en même temps que des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir).

Au cours des études cliniques portant sur l'administration orale de l'association caféine / ergotamine, une et deux heures après l'élétriptan, des augmentations mineures mais additives de la pression sanguine ont été observées, ce qui était prévisible compte tenu de la pharmacologie des deux médicaments. Par conséquent, il est recommandé que les médicaments contenant soit de l'ergotamine soit des dérivés de l'ergot (par exemple la dihydroergotamine) ne soient pas administrés dans les 24 heures suivant la prise de l'élétriptan. À l'inverse, au moins 24 heures doivent s'écouler après l'administration d'une préparation contenant de l'ergotamine avant de prendre l'élétriptan.

#### Effets de l'élétriptan sur les autres médicaments

Il n'existe aucune preuve *in vitro* ou *in vivo* que les doses cliniques (et les concentrations associées) d'élétriptan puissent inhiber ou induire des enzymes du cytochrome P450 (y compris l'isoenzyme CYP3A4) responsables du métabolisme des médicaments et c'est pourquoi on considère qu'il est peu probable que l'élétriptan provoque des interactions médicamenteuses cliniquement importantes par l'intermédiaire de ces enzymes.

*Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs) / Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs) et syndrome sérotoninergique :*

Des rapports décrivant des patients atteints de symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant modification de l'état mental, instabilité du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) ont été reçus suite à l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs) avec des triptans (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse : aucune donnée clinique n'est disponible concernant la femme enceinte traitée par RELERT. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. En cours de grossesse, RELERT ne sera utilisé que s'il est vraiment nécessaire.

Allaitement : l'élétriptan est excrété dans le lait maternel. Au cours d'une étude sur 8 femmes ayant reçu une dose unique de 80 mg, la quantité totale moyenne d'élétriptan dans le lait maternel pendant 24 heures dans ce groupe équivalait à 0,02 % de la dose. Néanmoins la prudence sera de mise si l'on envisage d'administrer du RELERT à des femmes allaitant. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent l'administration de l'élétriptan.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RELERT n'a qu'une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La migraine ou le traitement par RELERT peuvent entraîner une somnolence ou des vertiges chez certains patients. Il faut conseiller aux patients d'évaluer leur capacité à effectuer des tâches complexes, notamment à conduire au cours de crises de migraine et après l'administration de RELERT.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

RELERT a été administré au cours des essais cliniques à plus de 5000 patients à raison d'une ou deux doses de RELERT 20, 40 ou 80 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les suivants : asthénie, somnolence, nausées et vertiges. Les études cliniques randomisées utilisant des doses de 20, 40 et 80 mg ont montré que l'incidence des événements indésirables tendait à être dose-dépendante.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous (d'une incidence de  $\geq 1\%$  et plus par rapport au placebo) ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients traités aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables sont classés par fréquence : fréquents ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ), ou rares ( $\geq 1/10000$  à  $<1/1000$ ).

Classe de systems d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations:	pharyngite et rhinite		infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique :			lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition:		anorexie	
Affections psychiatriques :		troubles de la pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression et insomnie	labilité émotionnelle
Affections du système nerveux :	somnolence, céphalée, sensations vertigineuses, fourmillements ou troubles de la sensibilité, hypertonie, hypoesthésie et myasthénie	tremblements, hyperesthésie, ataxie, hypokinésie, trouble de l'élocution, stupeur et dysgueusie	
Affections oculaires:		vision anormale, douleur oculaire, photophobie et troubles lacrymaux	conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	vertiges	douleur auriculaire, acouphènes	

Classe de systems d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections cardiaques :	palpitations et tachycardie		bradycardie
Affections vasculaires :	sensation de bouffées de chaleur	trouble vasculaire périphérique	choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:	sensation de constriction de la gorge	dyspnée, trouble respiratoire et bâillements	asthme et altération de la voix
Affections gastro-intestinales :	douleur abdominale, nausées, bouche sèche, et dyspepsie	diarrhée et glossite	constipation, œsophagite, œdème de la langue et éructation
Affections hépatobiliaires:			hyperbilirubinémie et augmentation de l'AST
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	transpiration	rash et prurit	troubles cutanés et urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	maux de dos, myalgie	arthralgie, arthrose et douleur osseuse	arthrite, myopathie et contractions musculaires
Affections du rein et des voies urinaires :		augmentation de la fréquence de la miction, trouble des voies urinaires et polyurie	
Affections des organes de reproduction et du sein :			douleur aux seins, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	sensation de chaleur, asthénie, symptômes thoraciques (douleur, oppression, pression), frissons et douleurs	malaise, œdème de la face, soif, œdème et œdème périphérique	

Les événements indésirables courants signalés sous élétriptan sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes de la 5-HT<sub>1</sub> en tant que classe.

Après commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Affections du système immunitaire* : réactions allergiques, certaines d'entre-elles pouvant être graves, y compris œdème de Quincke.

*Affections du système nerveux* : Syndrome sérotoninergique, rares cas de syncopes, accident cérébrovasculaire.

*Affections vasculaires* : hypertension.

*Affections cardiaques* : ischémie ou infarctus du myocarde, spasmes des artères coronaires.

*Affections gastro-intestinales* : comme avec d'autres agonistes 5-HT<sub>1B/1D</sub>, de rares cas de colite ischémique ont été signalés, vomissements.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

- Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)).
- Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé (site internet: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)).

### **4.9 Surdosage**

Des sujets ont reçu des doses uniques de 120 mg sans manifester d'effet indésirable significatif. Cependant, sur base de la pharmacologie de cette classe de médicaments, de l'hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves pourraient survenir après un surdosage.

En cas de surdosage, les mesures thérapeutiques de soutien habituelles doivent être mises en œuvre si nécessaire. La demi-vie d'élimination de l'élétriptan est d'environ quatre heures et, par conséquent, la surveillance des patients et la mise en œuvre d'un traitement de soutien général après un surdosage par l'élétriptan doit se poursuivre pendant au moins 20 heures, ou tant que les signes et les symptômes persistent.

Les effets d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques d'élétriptan ne sont pas connus.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs (5-HT<sub>1</sub>) sérotoninergiques.  
Code ATC : N02C C06.

#### Mécanisme d'action

L'élétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5-HT<sub>1B</sub> et des récepteurs neuronaux 5-HT<sub>1D</sub>. L'élétriptan montre également une affinité importante pour les récepteurs 5-HT<sub>1F</sub>, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux. L'élétriptan montre une affinité modeste pour les récepteurs recombinants humains 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> et 5-HT<sub>7</sub>.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité clinique de RELERT dans le traitement aigu de la migraine ont été évaluées au cours de 10 essais contrôlés versus placebo incluant plus de 6000 patients (tous groupes de traitement confondus) avec des doses de 20 à 80 mg. Le soulagement de la céphalée est apparu déjà 30 minutes après l'administration orale. Les taux de réponse (c'est-à-dire diminution de la douleur migraineuse modérée à sévère jusqu'à l'absence de douleur ou une douleur légère) 2 heures après administration étaient de 59-77% pour la dose de 80 mg, 54-65% pour la dose de 40 mg, 47-54% pour la dose de 20 mg et 19-40% après placebo. RELERT s'est avéré efficace également dans le traitement des symptômes associés à la migraine tels que vomissement, nausée, photophobie et phonophobie.

La recommandation d'augmenter la dose à 80 mg se fonde sur des études ouvertes à long terme et sur une étude en double aveugle à court terme, dans lesquelles les résultats ne faisaient que tendre vers le seuil de signification statistique.

RELERT s'est avéré efficace dans le traitement de la migraine menstruelle. Il n'a pas été démontré que la prise de RELERT au cours de la phase d'aura permettait de prévenir la crise de migraine. Par conséquent RELERT ne doit être administré qu'au cours de la phase de céphalée de la migraine.

Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée versus placebo, portant sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, des élévations plus importantes de la pression sanguine ont été enregistrées après une dose de 80 mg de RELERT, par rapport à des volontaires normaux (voir rubrique 4.4). Ceci ne peut pas s'expliquer par aucune modification de la pharmacocinétique du produit mais pourrait correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'élétriptan chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'élétriptan est rapidement et largement absorbé par le tractus gastro-intestinal (au moins 81 %) après une administration orale. La biodisponibilité orale absolue chez l'homme et chez la femme est d'environ 50 %. Le  $T_{max}$  médian est de 1,5 heure après l'administration orale. La pharmacocinétique s'est montrée linéaire dans l'intervalle posologique clinique (20 à 80 mg).

L'ASC et la  $C_{max}$  de l'élétriptan ont augmenté d'environ 20 à 30 % après administration orale avec un repas riche en graisses. Après administration orale pendant une crise de migraine, une réduction d'environ 30 % de l'ASC, et un allongement jusqu'à 2,8 heures du  $T_{max}$  ont été observés.

Après des doses répétées (20 mg trois fois par jour) pendant 5 à 7 jours, la pharmacocinétique de l'élétriptan est restée linéaire, cette accumulation était prévisible. Lors d'administrations multiples de doses plus importantes (40 mg trois fois par jour, et 80 mg deux fois par jour), l'accumulation du médicament sur 7 jours a été supérieure aux prévisions (d'environ 40 %).

### Distribution

Le volume de distribution de l'élétriptan à la suite d'une administration intraveineuse est de 138 l, indiquant une distribution dans les tissus. L'élétriptan n'est que modérément lié aux protéines (environ 85 %).

### Biotransformation

Les études *in vitro* indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome hépatique P450. Ce résultat est confirmé par les concentrations plasmatiques élevées de l'élétriptan après administration concomitante d'érythromycine et de kétoconazole, connus pour être des inhibiteurs sélectifs et puissants de l'isoenzyme CYP3A4. Des études *in vitro* montrent également une légère participation de l'isoenzyme CYP2D6, bien que les études cliniques n'aient indiqué aucune preuve du polymorphisme de cette enzyme.

Il existe deux métabolites circulants majeurs identifiés, contribuant significativement à la radioactivité plasmatique après l'administration d'élétriptan marqué au  $^{14}C$ . Le métabolite formé par N-oxydation n'a montré aucune activité dans les modèles animaux *in vitro*. Il est démontré que le métabolite formé par N-déméthylation a une activité similaire à l'élétriptan dans des modèles animaux *in vitro*. Une troisième zone de radioactivité dans le plasma n'a pas été formellement identifiée, mais il est très probable qu'il s'agisse d'un mélange de métabolites hydroxylés, qui ont été également observés excrétés dans l'urine et les fèces.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif N-déméthylé n'atteignent que 10 à 20 % de celles de la substance mère, et elles ne devraient donc pas contribuer significativement à l'action thérapeutique de l'élétriptan.

### Elimination

La clairance plasmatique totale moyenne de l'élétriptan après administration intraveineuse est de 36 l/h, avec une demi-vie plasmatique résultante d'environ 4 heures. La clairance rénale moyenne après administration orale est d'environ 3,9 l/h. La clairance non rénale représente environ 90 % de la clairance totale, indiquant que l'élétriptan est éliminé principalement par le métabolisme.

## Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

### Sexe

Une méta-analyse des différentes études de pharmacologie clinique et une analyse pharmacocinétique par populations des données des essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de l'élétriptan.

### Sujets âgés (plus de 65 ans)

Bien que statistiquement non significative, une légère réduction (16 %) de la clairance, associée à une augmentation statistiquement significative de la demi-vie (d'environ 4,4 heures à 5,7 heures) s'observe chez les personnes âgées (65 à 93 ans) par rapport aux adultes plus jeunes.

### Adolescents (12 à 17 ans)

La pharmacocinétique de l'élétriptan (40 mg et 80 mg) mesurée entre les crises chez des adolescents migraineux était similaire à celle observée chez des adultes sains.

### Enfants (6 à 11 ans)

La clairance de l'élétriptan n'est pas modifiée chez l'enfant par rapport à l'adolescent. Cependant, le volume de distribution est plus faible chez l'enfant, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées que celles prévisibles, après administration d'une dose similaire chez l'adulte.

### Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Des augmentations statistiquement significatives à la fois de l'ASC (34%) et de la demi-vie ont été observées chez les insuffisants hépatiques (Child-Pugh A et B). Il y avait une petite augmentation de la C<sub>max</sub> (18%). Cette faible modification de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

### Patients souffrant d'insuffisance rénale

Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 61 à 89 ml/min), modérée (clairance de la créatinine 31 à 60 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) n'ont pas présenté de modification statistiquement significative des propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan ou de la liaison aux protéines plasmatiques. Des augmentations de la pression sanguine ont été observées dans ce groupe.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, triacétate de glycérol et laque aluminique FCF de jaune orangé S (E110).

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes opaques PVC/Aclar/Aluminium : pas de précautions particulières de conservation.

Flacons HDPE : conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes opaques PVC/Aclar/Aluminium contenant 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 et 100 comprimés.

Flacons HDPE contenant 30 et 100 comprimés avec fermeture de sécurité enfants HDPE/PP.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatrix Healthcare, Terhulpsesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

## 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### BE:

Comprimés pelliculés 20 mg plaquettes : BE227114

Comprimés pelliculés 20 mg flacons : BE227123

Comprimés pelliculés 40 mg plaquettes : BE227157

Comprimés pelliculés 40 mg flacons: BE227166

### LU:

Comprimés pelliculés 20 mg : 2007069300

- 0308487: 1\*2 cpr.ss blist.
- 0308491: 1\*3 cpr.ss blist.
- 0308506: 1\*4 cpr.ss blist.
- 0308523: 1\*6 cpr.ss blist.
- 0308537: 1\*18 cpr.ss blist.
- 0308541: 1\*30 cpr.ss blist.
- 0308554: 1\*100 cpr.ss blist.
- 0308568: 1\*10 cpr.ss blist.
- 0308571: 1\*30 cpr. (flacon)
- 0308585: 1\*100 cpr. (flacon)
- 0897758: 1\*5 cpr.ss blist.

Comprimés pelliculés 40 mg : 2007069301

- 0308599: 1\*2 cpr.ss blist.
- 0308604: 1\*3 cpr.ss blist.
- 0308618: 1\*4 cpr.ss blist.
- 0308621: 1\*6 cpr.ss blist.
- 0308635: 1\*18 cpr.ss blist.
- 0308649: 1\*30 cpr.ss blist.

- 0308652: 1\*100 cpr.ss blist.
- 0308666: 1\*10 cpr.ss blist.
- 0308683: 1\*30 cpr. (flacon)
- 0308697: 1\*100 cpr. (flacon)
- 0897761: 1\*5 cpr.ss blist.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 24/09/2001.

Date de dernier renouvellement: 12/02/2011.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2024

Date d'approbation: 12/2023