

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RELERT 20 mg filmomhulde tabletten

RELERT 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RELERT 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg eletriptan (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 23 mg lactose en 0,036 mg oranjegeel S.

RELERT 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg eletriptan (als hydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 46 mg lactose en 0,072 mg oranjegeel S.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet [tablet].

RELERT 20 mg filmomhulde tabletten

Ronde, convexe oranje tabletten, aan de ene kant gemerkt met 'REP 20' en aan de andere kant met 'Pfizer'.

RELERT 40 mg filmomhulde tabletten

Ronde, convexe oranje tabletten, aan de ene kant gemerkt met 'REP 40' en aan de andere kant met 'Pfizer'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RELERT is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

RELERT tabletten moeten zo snel mogelijk na de aanvang van de migraineaanval worden ingenomen, maar ze zijn ook werkzaam wanneer ze tijdens een latere fase van de migraineaanval worden genomen.

Het is niet bewezen dat RELERT, ingenomen tijdens de aurafase, migrainehoofdpijn kan voorkomen en daarom mag RELERT alleen worden genomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

RELERT tabletten mogen niet profylactisch worden gebruikt.

Volwassenen (18-65 jaar):

De aanbevolen startdosis is 40 mg.

Wanneer de hoofdpijn terugkeert binnen de 24 uur: Het is aangetoond dat, wanneer de migrainehoofdpijn terugkeert binnen de 24 uur na een initiële respons, een tweede dosis RELERT met dezelfde sterkte werkzaam is om de terugkeer te behandelen. Wanneer een tweede dosis nodig is, mag deze niet binnen de 2 uur na de startdosis worden ingenomen.

Wanneer geen respons wordt verkregen: Wanneer een patiënt niet binnen de 2 uur een hoofdpijnrespons vertoont op de eerste dosis RELERT, mag voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen aangezien door klinische onderzoeken niet adequaat werd aangetoond dat een tweede dosis werkzaam zou zijn. Uit klinisch onderzoek blijkt dat patiënten die niet op de behandeling van een aanval reageren, waarschijnlijk wel op de behandeling van een volgende aanval zullen reageren.

Patiënten die geen behoorlijke werkzaamheid verkregen na een gepaste test met 40 mg (bijv. goede verdraagbaarheid en geen reactie bij 2 op 3 aanvallen), kunnen efficiënt behandeld worden met 80 mg (2 x 40 mg) bij volgende migraineaanvallen (zie rubriek 5.1). Een tweede dosis van 80 mg mag niet binnen 24 uur genomen worden.

De maximum dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van eletriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet systematisch onderzocht wegens het kleine aantal van dergelijke patiënten in klinische onderzoeken. Daarom wordt het gebruik van RELERT bij oudere patiënten niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van RELERT bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar werd niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2 maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Kinderen (6-11 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van RELERT bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2 maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Omdat RELERT niet werd onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, is het gebruik ervan voor deze patiënten tegenaangewezen.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Omdat de invloed van RELERT op de bloeddruk wordt versterkt bij nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4), wordt een startdosis van 20 mg aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. De maximum dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 40 mg. RELERT is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

RELERT is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- een overgevoeligheid voor eletriptan hydrobromide of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- een ernstige lever- of nierfunctiestoornis.
- matig ernstige of ernstige hypertensie, of onbehandelde lichte hypertensie.
- vastgestelde coronaire hartziekte, waaronder ischemische hartziekte (angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of vastgestelde stille ischemie). Patiënten met vasospasme van de kransslagader (Prinzmetal-angina), objectieve of subjectieve symptomen van ischemische hartziekte.
- significante hartritmestoornissen of hartfalen.
- perifeer vaatlijden.
- een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of tijdelijk ischemisch accident (TIA).
- Toediening van ergotamine, of ergotaminederivaten (waaronder methysergide), binnen de 24 uur voor of na behandeling met eletriptan (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van andere 5-HT₁-receptoragonisten en eletriptan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

RELERT mag niet samen worden gebruikt met krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine, josamycine en proteaseremmers (ritonavir, indinavir en nelfinavir).

RELERT mag alleen worden toegediend bij patiënten bij wie een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. RELERT wordt niet aangewezen voor de behandeling van hemiplegische, oftalmoplegische, of basilaire migraine.

RELERT mag niet worden gebruikt voor de behandeling van 'atypische' hoofdpijnen, dat wil zeggen, hoofdpijn die verband kan houden met een mogelijk ernstige aandoening (beroerte, aneurysmaruptuur) waarbij cerebrovasculaire vasoconstrictie schadelijk kan zijn.

Gebruik van eletriptan kan gepaard gaan met voorbijgaande symptomen waaronder pijn of een beklemd gevoel op de borst, die intens kunnen zijn en waarbij de keel betrokken kan zijn (zie rubriek

4.8). Wanneer men vermoedt dat dergelijke symptomen op een ischemische hartziekte wijzen, mag geen dosis meer worden ingenomen en moet een gepast onderzoek worden uitgevoerd.

Patiënten met hartfalen

Zonder voorafgaand onderzoek mag RELERT niet worden gegeven aan patiënten bij wie niet-herkende hartziekte waarschijnlijk is of aan patiënten met risico op coronaire hartziekten (CHZ) (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, rokers of gebruikers van nicotinesubstitutie therapie, mannen boven de 40 jaar, postmenopauzale vrouwen en patiënten met een duidelijke familiegeschiedenis van CHZ). Hartonderzoeken identificeren niet elke patiënt met een hartziekte en in zeer zeldzame gevallen zijn bij toediening van 5-HT₁-agonisten ernstige cardiale voorvallen opgetreden zonder dat er sprake was van onderliggende cardiovasculaire ziekte. Patiënten met vastgestelde CHZ mogen geen RELERT krijgen (zie rubriek 4.3).

5-HT₁-receptoragonisten zijn geassocieerd met coronaire vasospasmen. In zeldzame gevallen werd met 5-HT₁-receptoragonisten myocardi-schemie of -infarct gemeld.

Bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Binnen het klinische doseringsbereik zijn met eletriptandoses van 60 mg of hoger lichte en tijdelijke verhogingen van de bloeddruk vastgesteld. Deze verhogingen gingen echter niet gepaard met klinische nawerkingen in het klinisch onderzoeksprogramma. Het effect was meer uitgesproken bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij oudere patiënten. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis varieerden de gemiddelde maximale stijgingen in systolische bloeddruk van 14 tot 17 mmHg (normaal 3 mmHg) en in diastolische bloeddruk van 14 tot 21 mmHg (normaal 4 mmHg). Bij oudere patiënten was de gemiddelde maximale stijging in systolische bloeddruk 23 mmHg in vergelijking met 13 mmHg bij jonge volwassenen (placebo 8 mmHg). Post-marketing rapporten over stijging van de bloeddruk werden ook ontvangen voor patiënten die doses van 20 en 40 mg eletriptan innamen, en bij patiënten zonder nierfunctiestoornissen en niet-bejaarde patiënten.

Chronische Dagelijkse Hoofdpijn (CDH) door geneesmiddelmisbruik

Een verlengd gebruik van elke pijnstiller om hoofdpijn te verlichten kan leiden tot een verergering van de pijn. Wanneer zulke verergering optreedt of wordt vermoed, is medisch advies noodzakelijk en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van CDH door geneesmiddelmisbruik moet worden vermoed bij patiënten met frequente of dagelijkse hoofdpijn ondanks (of tengevolge van) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.

Serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom (bestaande uit een wijziging van de geestestoestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire stoornissen) is gemeld na concomitante behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Indien een concomitante behandeling met eletriptan en een SSRI of SNRI klinisch gerechtvaardigd is, is een aangepast toezicht van de patiënt aanbevolen, in het bijzonder gedurende het instellen van de behandeling, in geval van dosistoename of in geval van toevoeging van een andere serotonerge medicatie (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat ook oranjegeel S, die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat deze geneesmiddelen in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Invloed van andere geneesmiddelen op eletriptan

In de belangrijkste klinische studies met eletriptan werd geen melding gemaakt van interactie met bètablokkers, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers en flunarizine, maar er zijn geen gegevens uit formele klinische interactiestudies met deze geneesmiddelen beschikbaar (anders dan met propranolol, zie verder).

Populatie-farmacokinetische analyse van klinische studies wees er op dat de volgende geneesmiddelen (bètablokkers, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers, hormoonsubstitutie therapie met oestrogenen, orale contraceptiva die oestrogeen bevatten en calciumkanaalblokkers) heel waarschijnlijk geen invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van eletriptan.

Eletriptan vormt geen substraat voor MAO. Daarom verwacht men geen interactie tussen eletriptan en MAO-remmers. Formele interactiestudies werden daarom niet uitgevoerd.

In klinische studies met propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) en fluconazol (100 mg) nam de $C_{\max}$ van eletriptan respectievelijk 1,1, 2,2 en 1,4 maal toe. De AUC van eletriptan nam respectievelijk 1,3, 2,7 en 2,0 maal toe. Deze effecten worden niet als klinisch significant beschouwd aangezien er geen geassocieerde stijgingen waren in bloeddruk of ongewenste voorvallen vergeleken met het toedienen van eletriptan alleen.

In klinische studies met erytromycine (1000 mg) en ketoconazol (400 mg), specifieke en krachtige CYP3A4-remmers, werden significante toenames vastgesteld in de $C_{\max}$ (respectievelijk 2 en 2,7 maal) en AUC (respectievelijk 3,6 en 5,9 maal) van eletriptan. Deze verhoogde blootstelling ging gepaard met een verhoging van de halfwaardetijd van eletriptan van 4,6 tot 7,1 uur voor erytromycine en van 4,8 tot 8,3 uur voor ketoconazol (zie rubriek 5.2). Derhalve mag RELERT niet worden gebruikt samen met krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine, josamycine en proteaseremmers (ritonavir, indinavir en nelfinavir).

In klinische studies met de oraal toegediende associatie cafeïne/ergotamine 1 en 2 uur na eletriptan toegediend, werden kleine, maar additieve stijgingen in de bloeddruk opgemerkt die voorspelbaar waren gezien de farmacologie van de twee geneesmiddelen. Derhalve wordt aanbevolen geen geneesmiddelen met ergotamine of ergotaminederivaten (bijv. dihydroergotamine) in te nemen binnen de 24 uur na een toediening van eletriptan. Omgekeerd moet na toediening van een ergotaminepreparaat minstens 24 uur verstrijken voordat eletriptan kan worden gegeven.

Invloed van eletriptan op andere geneesmiddelen

Er is geen *in vitro* of *in vivo* bewijs dat klinische doses (en geassocieerde concentraties) van eletriptan, cytochroom P450 enzymen, waaronder het geneesmiddelenmetaboliserende CYP3A4-enzyme, zullen inhiberen of induceren en daarom wordt het weinig waarschijnlijk geacht dat eletriptan klinisch significante geneesmiddeleninteracties gemedieerd door deze enzymen, zal veroorzaken.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) /Serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRIs) en het serotoninesyndroom:

Er zijn meldingen geweest van patiënten met symptomen die verenigbaar waren met het serotoninesyndroom (bestaande uit een wijziging van de geestestoestand, autonome instabiliteit en

neuromusculaire stoornissen) na het gebruik van selectieve serotoninenheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Voor RELERT zijn geen klinische gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. RELERT mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe is.

Borstvoeding: Eletriptan wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. In een onderzoek van 8 vrouwen die een enkele dosis van 80 mg kregen, bedroeg de gemiddelde totale hoeveelheid eletriptan in de moedermelk na 24 uur in deze groep 0,02% van de dosis. Voorzichtigheid is nochtans geboden als overwogen wordt RELERT toe te dienen aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van het kind kan zo gering mogelijk worden gehouden door gedurende 24 uur na de behandeling te vermijden borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

RELERT heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Migraine of behandeling met RELERT kan bij sommige patiënten slaperigheid of duizeligheid veroorzaken. Daarom moeten patiënten nagaan in hoeverre zij tijdens hun migraine-aanval en na toediening van RELERT complexe taken kunnen verrichten zoals het besturen van een voertuig.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

RELERT is in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 5000 patiënten die een of twee doses RELERT 20, 40 of 80 mg innamen. De meest voorkomende bijwerkingen waren asthenie, slaperigheid, misselijkheid en duizeligheid. In gerandomiseerde klinische onderzoeken waarbij doses van 20, 40 en 80 mg werden gebruikt, werd aangetoond dat het optreden van bijwerkingen dosisafhankelijk is.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Volgende bijwerkingen (incidentie $\geq 1\%$ en hoger dan placebo) werden gemeld bij patiënten met therapeutische doses in klinische onderzoeken. De bijwerkingen worden op basis van hun frequentie als volgt onderverdeeld: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), of zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen:	keelontsteking en neus-verkoudheid		infectie van de luchtwegen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:			lymphadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:		anorexie	
Psychische stoornissen:		abnormaal denken, agitatie, verwarring, zelfvervreemding, euforie, depressie, en slapeloosheid	emotionele instabiliteit
Zenuwstelsel-aandoeningen:	slaperigheid,	tremor,	

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
	hoofdpijn, duizeligheid, tintelingen of vreemd gevoel, verhoogde spierspanning, verminderde gevoeligheid, en myasthenie	overgevoeligheid, ataxie, hypokinesie, spraakproblemen, stupor en smaakstoornissen	
Oogaandoeningen:		abnormaal zicht, oogpijn, fotofobie en traanvochtprobleem	conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	vertigo	oorpijn, tinnitus	
Hartaandoeningen:	palpaties en tachycardie		bradycardie
Bloedvataandoeningen:	blozen	perifere vaatafwijkingen	shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:	beklemd gevoel in de keel	dyspneu, ademhalingsstoornissen en engeuuen	astma en stemwijziging
Maagdarmstelsel-aandoeningen:	buikpijn, misselijkheid, droge mond, en dyspepsie	diarree en glossitis	constipatie, oesofagitis, tongoedeem en oprispingen
Lever- en galaandoeningen:			hyperbilirubinemie en verhoogde leverenzymen (ASAT)
Huid- en onderhuid-aandoeningen:	zweten	huiduitslag en jeuk	huidafwijkingen en urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:	rugpijn, myalgie	artralgie, artrose en botpijn	artritis, myopathie en spiertrekkingen
Nier- en urineweg-aandoeningen:		pollakiurie, urineweg-stoornissen en polyurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:			pijnlijk borsten en menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:	gevoel van warmte, asthenie, borstsymptomen (pijn, beklemmend gevoel, druk), rillingen en pijn	malaise, aangezichtsoedeem, dorst, oedeem en perifeer oedeem	

De meest voorkomende ongewenste voorvallen van eletriptan zijn typische ongewenste voorvallen die worden gemeld voor de klasse van 5-HT₁-agonisten.

Na het in de handel brengen werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Immuunsysteemaandoeningen: allergische reacties, waarvan sommige ernstig kunnen zijn, met inbegrip van het oedeem van Quincke

Zenuwstelselaandoeningen: serotoninesyndroom, zeldzame gevallen van syncope, cerebrovasculair accident

Bloedvataandoeningen: hypertensie

Hartaandoeningen: myocardischemie of –infarct, coronaire spasmen

Maagdarmsstelselaandoeningen: net als bij sommige andere 5HT_{1B/1D}-agonisten werd uitzonderlijk melding gemaakt van ischemische colitis en braken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Personen kregen eenmalige doses van 120 mg zonder significante bijwerkingen. Op grond van de farmacologie van deze klasse geneesmiddelen, zouden echter na een overdosis hypertensie of andere ernstigere cardiovasculaire symptomen kunnen optreden.

Bij overdosis moet, zo nodig, een standaard ondersteunende behandeling worden toegepast. De eliminatiehalfwaardetijd van eletriptan bedraagt ongeveer 4 uur. Daarom moeten de ondersteunende behandeling en de observatie van de patiënten na een overdosis gedurende minstens 20 uur worden voortgezet, of zolang de tekenen en symptomen blijven duren.

Het effect van hemodialyse of peritoneale dialyse op de serumconcentraties van eletriptan is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine (5HT₁) receptoragonisten.
ATC code: NO2C C06.

Werkingsmechanisme

Eletriptan is een selectieve agonist van de vasculaire 5-HT_{1B}- en neuronale 5-HT_{1D}-receptoren. Eletriptan vertoont een hoge affiniteit voor de 5-HT_{1F}-receptor, wat tot de therapeutische werkzaamheid bij de behandeling van migraine kan bijdragen. Eletriptan vertoont een matige affiniteit voor de humane recombinante 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- en 5-HT₇-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van RELERT bij de acute behandeling van migraine zijn vastgesteld in 10 placebogecontroleerde onderzoeken met meer dan 6000 patiënten (alle behandelgroepen) die doses van 20 mg tot 80 mg kregen. Vanaf 30 minuten na de orale toediening trad verlichting van de

hoofdpijn op. De response rate (d.w.z. vermindering van matige of ernstige hoofdpijn tot geen of lichte pijn) twee uur na de toediening was 59-77% voor de 80 mg dosis, 54-65% voor de 40 mg dosis, 47-54% voor de 20 mg dosis, en 19-40% voor placebo. RELERT was ook werkzaam bij de behandeling van de met migraine gepaard gaande symptomen zoals braken, misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

Aanbevelingen voor dosistitratie tot 80 mg zijn afkomstig van open label langetermijnonderzoeken en van een kortetermijn dubbelblind onderzoek waar alleen een tendens tot statistische significantie werd vastgesteld.

RELERT blijft werkzaam bij migraine geassocieerd met menstruatie. Het is niet bewezen dat RELERT, genomen tijdens de aurafase, migrainehoofdpijn kan voorkomen en daarom mag RELERT alleen worden genomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

In een niet-placebogecontroleerd farmacokinetisch onderzoek van patiënten met nierfunctiestoornissen, werden grotere stijgingen in bloeddruk vastgesteld na een dosis van 80 mg RELERT dan bij gewone vrijwilligers (zie rubriek 4.4). Dit kan niet worden verklaard door farmacokinetische wijzigingen en kan dus een specifieke farmacodynamische reactie zijn op eletriptan bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt eletriptan snel en volledig geabsorbeerd door het maagdarmkanaal (minstens 81%). De absolute orale biologische beschikbaarheid is bij mannen en vrouwen ongeveer 50%. Na orale toediening is de gemiddelde T_{max} 1,5 uur. De farmacokinetiek van eletriptan is over het gehele klinische doseringsbereik (20-80 mg) lineair.

De AUC en C_{max} van eletriptan stegen met ongeveer 20-30% na orale toediening met een vetrijke maaltijd. Na orale toediening tijdens een migraineaanval daalde de AUC met ongeveer 30% en steeg de T_{max} tot 2,8 uur.

Na herhaalde doses (20 mg driemaal daags) gedurende 5-7 dagen bleef de farmacokinetiek van eletriptan lineair en accumulatie was zoals verwacht. Na meerdere doseringen met hogere doses (40 mg driemaal daags en 80 mg tweemaal daags), was de accumulatie van eletriptan gedurende 7 dagen groter dan verwacht (ongeveer 40%).

Distributie

Het distributievolume van eletriptan na IV toediening bedraagt 138 l, wat wijst op verspreiding in de weefsels. Eletriptan wordt slechts matig gebonden aan eiwitten (ongeveer 85%).

Biotransformatie

In vitro studies tonen aan dat eletriptan hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door enzyme CYP3A4 van het hepatisch cytochroom P-450. Deze vaststelling wordt bevestigd door verhoogde plasmaconcentraties van eletriptan na gelijktijdige toediening met erythromycine en ketoconazol, gekende selectieve en krachtige CYP3A4-remmers. *In vitro* studies wijzen ook op een lichte betrokkenheid van CYP2D6, hoewel klinische studies geen bewijs van polymorfisme van dit enzyme aantonen.

Er werden twee belangrijke circulerende metabolieten geïdentificeerd die significant bijdragen tot plasmaradioactiviteit na toediening van C^{14} -gelabeld eletriptan. De metaboliet die wordt gevormd door N-oxidatie, vertoonde geen activiteit in dierlijke *in vitro* modellen. De metaboliet die wordt gevormd

door N-demethylatie vertoonde een gelijkaardige activiteit als eletriptan in dierlijke *in vitro* modellen. Een derde gebied met radioactiviteit in het plasma werd niet formeel geïdentificeerd, maar waarschijnlijk gaat het hier om een mengsel van gehydroxyleerde metabolieten die ook werden opgemerkt uitgescheiden in urine en feces.

De plasmaconcentraties van de N-gedemethyleerde actieve metaboliet bedragen slechts 10-20% van die van de moedersubstantie en dragen daarom waarschijnlijk niet significant bij tot de therapeutische werkzaamheid van eletriptan.

Eliminatie

De gemiddelde totale plasmaklaring van eletriptan na IV toediening bedraagt 36 l/u met een resulterende plasmahalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. De gemiddelde renale klaring na orale toediening bedraagt ongeveer 3,9 l/u. Niet-renale klaring neemt ongeveer 90% van de totale klaring voor zijn rekening, wat er op wijst dat eletriptan hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door de metabolisering.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Geslacht

Een meta-analyse van klinische farmacologische onderzoeken en een populatie-farmacokinetische analyse van gegevens uit klinische studies wijzen erop dat geslacht geen klinisch significante invloed heeft op plasmaconcentraties van eletriptan.

Oudere personen (> 65 jaar)

Hoewel niet statistisch significant, is er een kleine vermindering (16%) van de klaring gepaard gaand met een statistisch significant verlengde halfwaardetijd (van ongeveer 4,4 uur tot 5,7 uur) tussen oudere personen (65-93 jaar) en jongere volwassenen.

Adolescenten (12-17 jaar)

De farmacokinetiek van eletriptan (40 mg en 80 mg) bij adolescente migrainepatiënten toegediend tussen aanvallen, was gelijkaardig aan die gezien bij gezonde volwassenen.

Kinderen (6-11 jaar)

De klaring van eletriptan komt bij kinderen overeen met die van adolescenten. Het distributievolume is bij kinderen echter lager, wat resulteert in hogere plasmaniveaus dan verwacht na dezelfde dosis bij volwassenen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score A en B) vertoonden een statistisch significante verhoging van zowel AUC (34%) als halfwaardetijd. Er was een lichte stijging in $C_{\max}$ (18%). Deze kleine wijziging in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Patiënten met een lichte (creatinineklaring 61-89 ml/min), matige (creatinineklaring 31-60 ml/min) of ernstige (creatinineklaring <30 ml/min) nierfunctiestoornis vertoonden geen statistisch significante wijzigingen in de farmacokinetiek of plasma-eiwitbinding van eletriptan. In deze groep werden gevallen van verhoogde bloeddruk vastgesteld.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Microkristallijn cellulose, lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat.

Filmomhulling: titaandioxide (E171), hypromellose, lactosemonohydraat, glyceroltriacetaat en oranjegeel FCF aluminiumlak S (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ondoorzichtige PVC/Aclar/Aluminium blisterverpakking: geen speciale bewaarinstructies.
HDPE flessen: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige PVC/Aclar/Aluminium blisterverpakkingen die 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 of 100 tabletten bevatten.

HDPE flessen met kindveilige HDPE/PP sluitingen die 30 of 100 tabletten bevatten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Filmomhulde tabletten 20 mg blisterverpakkingen: BE227114

Filmomhulde tabletten 20 mg flessen: BE227123

Filmomhulde tabletten 40 mg blisterverpakkingen: BE227157

Filmomhulde tabletten 40 mg flessen: BE227166

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/09/2001.

Datum van laatste verlenging: 12/02/2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2024

Datum van goedkeuring: 12/2023