Relpax®
Elétriptan
Comprimé pelliculé
Septembre 2014 : Version00
Referenace Market: Germany
AfME Markets using same as LLD: Tunisia

Mention légal Longue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RELPA[®]X 40 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RELPA[®]X 40 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'élétriptan (sous forme de bromhydrate).
Excipients particuliers à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 46 mg de lactose, 0,072 mg de jaune orangé S.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

RELPA[®]X 40 mg, comprimés pelliculés

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Relpax 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 Relpax 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 Relpax pris au cours de la phase avec aura préviennent les céphalées migraineuses. C'est pourquoi Relpax ne sera pris qu'au cours de la phase de céphalées des crises migraineuses.

Les comprimés Relpax ne doivent pas être utilisés à titre 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 de Relpax à la même dose est efficace pour traiter la récidive. 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, 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 chez lesquels une dose de 40 mg n'est pas suffisamment efficace (par exemple : tolérance et absence de réponse au cours de 2 crises sur 3) peuvent être traités efficacement avec une dose 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 dépasser 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. En conséquence, l'utilisation de Relpax n'est pas recommandée chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Adolescents (12 à 17 ans)

L'efficacité de Relpax 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 Relpax 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 posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Dans la mesure où Relpax 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 de Relpax 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 à modérée est recommandée. La posologie quotidienne maximale chez ces patients ne doit pas dépasser 40 mg. Relpax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

Relpax est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active 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). Les patients présentant 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-HT₁ avec l'élétriptan.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient également du jaune orangé S et des sels d'aluminium (E° 110) pouvant déclencher des réactions allergiques.

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

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

Relpax 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, Relpax ne sera plus administré et une évaluation appropriée sera effectuée.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

Relpax 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 (MC) (par ex. 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 ménopausées 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 des récepteurs 5-HT₁. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par Relpax (voir rubrique 4.3).

Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes des récepteurs 5-HT₁. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus ont été signalés suite à l'administration d'agonistes des récepteurs de la 5-HT₁.

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 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 patients 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 celles de la pression sanguine diastolique entre 14 et 21 mmHg (valeur normale : 4 mmHg). 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 dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients recevant des doses de 20 mg ou 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 noradréline (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, en cas d'ajustements posologiques ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

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 de médicaments sur le système nerveux autonome et des anomalies entraînant une aggravation de celles-ci. Si une telle et la flunarizine n'ont pas de données de disposition pas d'études d'interactions cliniques formelles sur ces médicaments (excepté pas 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. L'AUC 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 effets indésirables.

Au cours des études de l'élétriptan avec le kétoconazole (400 mg), des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme CYP3A4, des augmentations significatives de la C_{max} de l'élétriptan (respectivement de 1,3, 2,7 et 2,0) et de l'AUC (respectivement de 1,3, 2,7 et 2,0) ont été observées. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. Les effets de l'élétriptan sur la $t_{1/2}$ de l'élétriptan (respectivement de 4,6 heures) ont été observés. C'est pourquoi Relpax ne doit pas être administré avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, p. ex. le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH, l'indinavir et le nelfinavir.

Au cours des études de l'élétriptan avec le kétoconazole (400 mg), des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme CYP3A4, des augmentations mineures mais additives de la pression sanguine ont été observées. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, dans la mesure où les effets de l'élétriptan sur la pression sanguine ne sont pas aggravés par l'administration de l'ergotamine ou de ses dérivés (par exemple la dihydroergotamine) ne soient pas administrés avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, p. ex. le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et les inhibiteurs de la protéase du VIH, l'indinavir et le nelfinavir. À l'inverse, au moins 24 heures doivent s'écouler après l'administration d'une préparation contenant des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 pour pouvoir 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 :

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 des rapports décrivant des patients atteints de symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant la modification de l'état mental, l'instabilité du système nerveux autonome et les anomalies neuromusculaires) ont été reçus (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : aucune donnée clinique n'est disponible concernant la femme enceinte traitée par Relpax. 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, Relpax ne sera utilisé que s'il est vraiment nécessaire.

Allaitement : l'élétriptan est excrété dans le lait maternel. Au cours d'une étude sur huit 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 Relpax à des femmes qui allaitent. 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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Relpax a été administré au cours des essais cliniques à plus de 5 000 patients à raison d'une ou deux doses de Relpax de 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 un rapport au placebo sous placebo indésirables tendait à être dose-dépendante. Les anomalies neuromindésirables sont classés par fréquence : frt ar rapport au à $< 1/10$), peu fr rapport au 1000 à $< 1/100$), ou rares (ppor10000 à $< 1/1000$).

Système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations parasitaires	Pharyngite et rhinite		Infection des voies respiratoires
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections		Troubles de la	Labilité émotionnelle

psychiatriques		pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression et insomnie	
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	
Affections cardiaques	Palpitations, 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 musculosquelettiques tissulaire et osseuses	Dorsalgie 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,	Malaise, œdème de la face, soif, œdème et œdème périphérique	

	oppression, pression), frissons et douleurs		
--	--	--	--

Les effets indésirables courants signalés sous Relpax sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes de récepteurs 5-HT₁ en tant que classe.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

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

Affections du système nerveux : syndrome sérotoninergique, rares cas de syncopes, accident vasculaire cérébral.

Affections vasculaires : hypertension.

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

Affections gastro-intestinales : comme avec d'autres agonistes 5HT_{1B}-/5HT_{1D}, de rares cas de colite ischémique ont été signalés, ainsi que des cas de vomissement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est de la plus haute importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

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 selon l'état du patient. 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-HT₁) sérotoninergiques.
Code ATC : N02C C06.

Mécanisme d'action

L'élétriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires 5-HT_{1B} et des récepteurs neuronaux 5-HT_{1D}. L'élétriptan montre également une affinité importante pour les récepteurs 5-HT_{1F}, ce qui peut contribuer à son mécanisme d'action antimigraineux.

L'élétriptan montre une affinité modeste pour les récepteurs recombinants humains 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} et 5-HT₇.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de Relpax dans le traitement aigu de la migraine ont été évaluées au cours de 10 essais contrôlés versus placebo incluant plus de 6 000 patients (tous groupes de traitement confondus) avec des doses de 20 à 80 mg. Le soulagement de la céphalée est apparu dès 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 % sous placebo. Relpax 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.

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

Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée contre 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 Relpax, par rapport à des volontaires normaux (voir rubrique 4.4). Cela 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'AUC 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'AUC, 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 me les études cliniques n'aient indiqué aucune preuve du polymorphisme orphiques n'aient indiqué aucune preuve du polymorphihumaxi existe marquste C14. Le m deux me les e marquste ques n'aient indiqué aucune prité dans les modèles animaux *in vitro*. Il est ddeux me les e marqcliniqueson ninimond Il est ddeu a une activit me les me les cme une act dans des modèles animaux *in vitro*. Une troisiaux s es e act dans des ns des ns des des ans des ans dedans les modèles animauxques n'aient indiqué aurmé par st confirmé par humains 5-HTnis 143/147, boulevardont l'excrétion a éont l'excété observée dans lervéerétés a s e act

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.

Élimination

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) a été observée 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'AUC (34 %) et de la demi-vie ont été observées chez les insuffisants hépatiques (Child-Pugh A et B). Une légère augmentation de la C_{max} (18 %) a également été rapportée. 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 précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme, d'après les études pharmacologiques conventionnelles sur l'innocuité, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction.

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 (E 171), hypromellose, lactose monohydraté, triacétine et jaune orangé S (E 110).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Il n'y a aucune condition de stockage particulière pour ce médicament.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes opaques PVC/aclar/aluminium contenant 3 (N1) ou 6 (N2) comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

PFIZER GMBH,
Pfizer Str.1 76139 karlsruhe, Allemagne.

Fabricant:

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich Mack-Str. 35

89257 Illertissen

Allemagne

PRESENTATION ET NUMERO D'ENREGISTREMENT EN TUNISIE

Numéro d'enregistrement :

Relpax 40 mg : 14573021

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Délivré uniquement sur ordonnance.

9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM

Mai 2014