

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAX 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

DÉNOMINATION : RELPAX[®] 20 mg, comprimé pelliculé - RELPAX[®] 40 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Elétriptan (sous forme d'hydrobromure d'élétriptan) : 20 ou 40 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé, orange, rond, convexe avec l'inscription « REP20 » ou « REP40 » gravée sur une face et « Pfizer » sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES** : • **Indication thérapeutique** : Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura. • **Posologie et mode d'administration** : Le comprimé d'élétriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur. Il n'a pas été démontré que le comprimé d'élétriptan pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi l'élétriptan ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse. Le comprimé d'élétriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Le comprimé doit être avalé en entier avec de l'eau. *Adultes (de 18 à 65 ans)* : La dose initiale recommandée est de 40 mg. *En cas de récurrence de la céphalée dans les 24 heures* : si après soulagement de la crise initiale, la céphalée réapparaît, une prise supplémentaire de la même dose d'élétriptan a démontré son efficacité dans le traitement de la récurrence. Si une seconde prise est nécessaire, un délai minimal de 2h doit être respecté entre les deux prises. *En cas d'absence de réponse* : si le patient n'est pas soulagé dans les deux heures suivant la première prise d'élétriptan, une seconde dose ne doit pas être prise au cours de la même crise dans la mesure où les études cliniques n'ont pas démontré l'efficacité d'une seconde dose. Les essais cliniques ont montré que les patients ne répondant pas au cours d'une crise sont néanmoins susceptibles de répondre au traitement pour des crises ultérieures. 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 de manière efficace à une posologie de 80 mg (2 x 40 mg) au cours des crises ultérieures de migraine (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). Une deuxième dose de 80 mg ne doit pas être prise dans les 24 h. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 80 mg (voir rubrique Effets indésirables). *Patients âgés (plus de 65 ans)* : 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 faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. *Adolescents (12 à 17 ans)* : L'efficacité de l'élétriptan n'a pas été établie dans cette population, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée dans cette classe d'âge. *Enfants (6 à 11 ans)* : La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'élétriptan chez l'enfant n'ont pas été évaluées. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans cette classe d'âge (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). *Insuffisance hépatique* : En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Aucune donnée n'étant disponible avec l'élétriptan chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'usage de ce médicament est contre-indiqué chez ce type de patients. *Insuffisance rénale* : Les effets de l'élétriptan sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), il est recommandé d'instaurer le traitement à une posologie initiale de 20 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée. La posologie quotidienne maximale ne devra pas dépasser 40 mg. L'élétriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. • **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'hydrobromure d'élétriptan ou à l'un des constituants du médicament, patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère ou d'une insuffisance rénale sévère, patients souffrant d'hypertension artérielle modérément sévère à sévère, ou patients souffrant d'une hypertension artérielle légère non traitée, patients présentant une maladie coronarienne avérée, incluant une cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse confirmée), signes et symptômes

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAK 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

de cardiopathie ischémique ou d'angor de Prinzmetal, patients présentant des arythmies significatives ou une insuffisance cardiaque, patients présentant une maladie vasculaire périphérique, patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT), administration concomitante d'ergotamine ou de dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) dans les 24 h qui précèdent ou qui suivent la prise d'élétriptan (voir rubrique Interactions avec d'autres produits médicamenteux et autres formes d'interactions), ou administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. • **Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient aussi du jaune orangé S pouvant causer des réactions allergiques. L'élétriptan ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine) et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, indinavir et nelfinavir). L'élétriptan ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine a été clairement établi. L'élétriptan n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou celui de la migraine basilaire. L'élétriptan ne doit pas être administré dans le traitement des céphalées « atypiques », c'est-à-dire des céphalées qui peuvent être liées à une affection potentiellement grave (accident vasculaire cérébral, rupture d'anévrisme), pour lesquelles une vasoconstriction cérébrovasculaire peut être dangereuse. L'élétriptan peut être associé à des symptômes transitoires comprenant des douleurs ou une sensation d'oppression thoracique qui peuvent être intenses et s'étendre au niveau de la gorge (voir rubrique Effets indésirables). Si de tels symptômes évoquent une cardiopathie ischémique, il faudra arrêter le traitement et des explorations appropriées devront être réalisées. L'élétriptan ne doit pas être administré sans évaluation préalable dans les cas suivants : patients chez lesquels une cardiopathie asymptomatique est possible, patients ayant 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 ménopausées et patients présentant des antécédents familiaux importants de maladie coronarienne). Le bilan cardiovasculaire peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves sont survenus chez des patients sans affection cardiaque sous-jacente, suite à l'administration d'agonistes 5-HT₁. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par l'élétriptan (voir rubrique Contre-indications). Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes 5-HT₁. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs 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*). Des augmentations légères et transitoires de la tension artérielle ont été observées avec des doses supérieures ou égales à 60 mg d'élétriptan (doses utilisées en clinique). Ces augmentations n'ont pas été accompagnées de manifestations cliniques. Ce type d'effets a été nettement plus marqué chez des sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique comprise entre 14 et 17 mm Hg (normal : 3 mm Hg) et de la pression artérielle diastolique de 14 à 21 mm Hg (normal : 4 mm Hg). Chez les sujets âgés, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique de 23 mm Hg en comparaison à 13 mm Hg chez l'adulte jeune (placebo 8 mm Hg). Après la mise sur le marché, des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des patients recevant des doses de 20 et 40mg d'élétriptan, ainsi que chez des patients sans insuffisance rénale et des sujets non-âgés. L'utilisation excessive d'un traitement

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAK 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

antimigraineux peut entraîner l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une interruption du traitement. Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'un traitement par triptans et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs). Ce syndrome peut être grave. Si un traitement associant l'élétriptan et les ISRS/IRSN s'avère nécessaire, une surveillance étroite du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement, lors de l'augmentation de doses ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

• **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** *Effets des autres médicaments sur l'élétriptan :* Dans les principaux essais cliniques sur l'élétriptan, aucune preuve d'interaction avec les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la flunarizine n'a été signalée, mais les données provenant d'études spécifiques d'interaction avec ces médicaments ne sont pas disponibles (excepté pour le propranolol, voir ci-dessous). Une analyse pharmacocinétique des données des essais cliniques, par population, a suggéré que les classes de médicaments suivantes : 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'étant pas un substrat pour la monoamine-oxydase, aucune interaction entre l'élétriptan et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase n'est à prévoir. Aucune étude formelle d'interaction n'a donc été réalisée. Au cours des études cliniques associant du propranolol (160 mg), du vérapamil (480 mg) et du fluconazole (100 mg), la C_{max} de l'élétriptan a été respectivement augmentée d'un facteur de 1,1-2,2 et 1,4. Le facteur d'augmentation de l'ASC de l'élétriptan a été respectivement de 1,3-2,7 et 2,0. Ces effets ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs, dans la mesure où ils n'ont pas été associés à des augmentations de la tension artérielle ou à la survenue d'effets indésirables par rapport à l'administration de l'élétriptan seul. Au cours des études cliniques portant sur l'érythromycine (1000 mg) et le kétoconazole (400 mg), inhibiteurs spécifiques et puissants de l'isoenzyme CYP3A4, des augmentations significatives de la C_{max} de l'élétriptan (respectivement d'un facteur de 2 et 2,7) et de l'ASC (respectivement d'un facteur de 3,6 et 5,9) ont été observées. Cette augmentation de l'exposition a été associée à un allongement de la demi-vie de l'élétriptan de 4,6 à 7,1 heures avec l'érythromycine, et de 4,8 à 8,3 heures avec le kétoconazole (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). De ce fait, l'élétriptan ne devra pas être utilisé en même temps que les inhibiteurs puissants du CYP 3 A4 (c'est à dire 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 caféine et d'ergotamine, une et deux heures après l'élétriptan, des augmentations mineures mais additives de la tension artérielle 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 alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple la dihydroergotamine) ne soient pas administrés dans les 24 heures suivant la prise de l'élétriptan. Réciproquement, au moins 24 heures doivent s'écouler après l'administration d'un produit contenant de l'ergotamine et avant l'administration d'élétriptan.

Effets de l'élétriptan sur les autres médicaments : Il n'existe aucune preuve *in vitro* ou *in vivo* que les posologies utilisées en clinique (et les concentrations associées) d'élétriptan puissent induire ou inhiber les enzymes du cytochrome P 450 incluant les enzymes du CYP 3A4 responsable du métabolisme du médicament. C'est pourquoi on considère qu'il est peu probable que l'élétriptan provoque des interactions médicamenteuses cliniquement

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAK 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

significatives par l'intermédiaire de ces enzymes. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique : Des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) lors de l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) et des triptans ont été décrits (voir rubrique 4.4). • **Grossesse et allaitement** : *Grossesse* : Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des grossesses exposées à l'élétriptan. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise bas ou le développement postnatal. En cours de grossesse, l'élétriptan ne sera utilisé que s'il est clairement 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. Toutefois, l'administration d'élétriptan chez la femme qui allaite doit être envisagée avec précaution. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent le traitement. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : La migraine ou le traitement par l'élétriptan peuvent entraîner une somnolence ou des vertiges chez certains patients. Les patients doivent évaluer leur aptitude à réaliser des tâches complexes, notamment à conduire, lors des crises de migraine et après l'administration d'élétriptan. • **Effets indésirables** : L'élétriptan a été administré au cours d'études cliniques chez plus de 5000 patients prenant une ou deux doses de 20, 40 ou 80 mg d'élétriptan. 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. Les effets indésirables suivants (avec une incidence $\geq 1\%$ et supérieure à celle observée sous placebo) ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients traités aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables sont classés par fréquence : fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). • Infections et infestations : *Fréquents* : pharyngite et rhinite ; *Rares* : infections du tractus respiratoire. • Affections hématologiques et du système lymphatique : *Rare* : lymphadénopathie. • Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Peu fréquent* : anorexie. • Affections psychiatriques : *Peu fréquents* : troubles de la pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression, insomnie ; *Rare* : labilité émotionnelle. • Affections du système nerveux : *Fréquents* : somnolence, céphalées, étourdissements, fourmillements ou troubles de la sensibilité, hypertonie, hypoesthésie, fatigabilité musculaire ; *Peu fréquents* : tremblements, hyperesthésie, ataxie, hypokinésie, trouble de l'élocution, stupeur, dysgueusie. • Affections oculaires : *Peu fréquents* : vision anormale, douleur oculaire, photophobie, troubles lacrymaux ; *Rare* : conjonctivite. • Affections de l'oreille et du labyrinthe : *Fréquent* : vertiges ; *Peu fréquents* : douleur auriculaire, acouphènes. • Affections cardiaques : *Fréquents* : palpitation, tachycardie ; *Rare* : bradycardie. • Affections vasculaires : *Fréquent* : bouffée vasomotrice ; *Peu fréquent* : trouble vasculaire périphérique ; *Rare* : choc. • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Fréquent* : sensation de constriction de la gorge ; *Peu fréquents* : dyspnée, troubles respiratoires, bâillements ; *Rares* : asthme, altérations de la voix. • Affections gastro-intestinales : *Fréquents* : douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie ; *Peu fréquents* : diarrhée, glossite ; *Rares* : constipation, oesophagite, œdème de la langue, éructation. • Affections hépatobiliaires : *Rares* : bilirubinémie et augmentation de l'AST. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquent* : transpiration ; *Peu fréquents* : rash, prurit ; *Rares* : troubles cutanés,

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAK 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

urticaire. • Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Fréquents* : douleurs dorsales, myalgie ; *Peu fréquents* : arthralgie, arthrose, douleur osseuse ; *Rares* : arthrite, myopathie, contractions musculaires. • Affections du rein et des voies urinaires ; *Peu fréquents* : modification de la fréquence de la miction, trouble des voies urinaires, polyurie. • Affections des organes de reproduction et du sein : *Rares* : mastodynie, ménorragie. • Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquents* : sensation de chaleur, asthénie, symptômes thoraciques (douleur, oppression, pression), frissons ; *Peu fréquents* : malaise, œdème de la face, soif, œdèmes et œdèmes périphériques. Les événements indésirables courants signalés sous l'élétriptan sont typiques de ceux rapportés lors de l'administration d'agonistes 5-HT₁. Au cours de l'expérience après mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés : affections du système immunitaire : réactions allergiques, certaines pouvant être graves, affections du système nerveux : syndrome sérotoninergique, rares cas de syncope, affections vasculaires : hypertension, affections gastro-intestinales : comme avec d'autres agonistes 5HT 1B/1D, de rares cas de colites ischémiques ont été rapportés, vomissements. • **Surdosage** : Des sujets ont reçu des doses uniques de 120 mg sans manifester d'effets indésirables significatifs. Cependant d'après les données de pharmacologie de cette classe, une hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves peuvent 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 le traitement après un surdosage par l'élétriptan doit se poursuivre pendant au moins 20 heures, ou le temps que les signes et les symptômes persistent. Il n'a pas été établi quels étaient les effets d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale sur les concentrations sériques d'élétriptan.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (5-HT₁). Code ATC : NO2C C06 (N : système nerveux central). *Mode d'action/pharmacologie* : 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.

Informations complémentaires sur les essais cliniques : L'efficacité de l'élétriptan dans le traitement des crises de migraine a été évaluée au cours de 10 essais contrôlés par placebo ayant porté sur environ 4 000 patients ayant reçu l'élétriptan aux posologies allant de 20 à 80 mg. Le soulagement de la céphalée se produit dans un délai de 30 minutes suivant l'administration orale. Les taux de réponse (réduction de l'intensité de la douleur migraineuse modérée ou sévère à une douleur légère ou à une absence de douleur) ont été de 59 à 77 % deux heures après l'administration pour la posologie de 80 mg, de 54 à 65 % pour la posologie de 40 mg, de 47 à 54 % pour la posologie de 20 mg, et de 19 à 40 % pour le placebo. L'élétriptan s'est avéré également efficace dans le traitement des symptômes associés à la migraine, tels que vomissements, nausées, photophobie et phonophobie. Les recommandations pour l'administration d'une dose allant jusqu'à 80 mg sont issues des études long terme en ouvert et d'une étude court terme en double aveugle où seule une tendance vers la significativité clinique a été observée. L'élétriptan est également efficace dans le traitement de la migraine cataméniale. Il n'a pas été démontré que s'il est pris au cours de la phase d'aura, l'élétriptan permettait de prévenir la crise de migraine. Par conséquent, il doit être uniquement administré au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse. Dans une étude pharmacocinétique, non contrôlée versus placebo, portant sur des patients souffrant d'insuffisance rénale, des élévations plus importantes de la tension artérielle ont été enregistrées après une dose de 80 mg d'élétriptan par rapport à des volontaires sains (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Ces effets ne

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAK 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

peuvent être expliqués par aucun changement pharmacocinétique mais pourraient correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'élétriptan, chez les patients insuffisants rénaux. • **Propriétés pharmacocinétiques :** *Absorption :* L'élétriptan est rapidement absorbé et de manière importante 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} moyen est de 1,5 heures après l'administration orale. Il a été démontré que la pharmacocinétique était linéaire aux doses thérapeutiques (20 à 80 mg). L'ASC et la C_{max} de l'élétriptan ont augmenté d'environ 20 à 30 % lors d'une administration orale au cours d'un repas riche en graisses. Après une administration orale pendant une crise de migraine, une réduction d'environ 30 % de l'ASC a été observée, et le T_{max} a été prolongé jusqu'à 2,8 heures. Après des doses répétées (20 mg trois fois par jour) pendant 5 à 7 jours, la pharmacocinétique de l'élétriptan est restée linéaire et l'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 d'élétriptan sur 7 jours a été supérieure aux prévisions (d'environ 40 %). *Distribution :* Le volume de distribution de l'élétriptan après une administration intraveineuse est de 138 L, indiquant une distribution dans les tissus. L'élétriptan n'est que modérément lié aux protéines (environ 85 %). *Métabolisme :* Les études *in vitro* indiquent que l'élétriptan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome hépatique P450. Ce résultat est confirmé par des augmentations des concentrations plasmatiques de l'élétriptan suite à l'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 avec cette enzyme. Il existe deux métabolites circulants majeurs identifiés, contribuant significativement à la radioactivité plasmatique après l'administration d'élétriptan marqué au C^{14} . 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. *Élimination :* La clairance plasmatique totale moyenne de l'élétriptan après une administration intraveineuse est de 36 L/h, avec une demi-vie plasmatique résultante d'environ quatre 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 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 à 5,7 heures) est 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) chez des adolescents migraineux, mesurée entre les crises, 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

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
RELPAX 20 ET 40 MG, COMPRIME PELLICULE**

dose similaire chez l'adulte. *Insuffisance hépatique* : Les sujets souffrant d'insuffisance hépatique (Child-Pugh A et B) ont montré une augmentation statistiquement significative de l'ASC (34 %) et de la demi-vie. Il a été observé une légère augmentation de la C_{max} (18 %). Ce changement réduit d'exposition n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. *Insuffisance rénale* : Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 61 à 89 ml/mn), modérée (clairance de la créatinine 31 à 60 ml/mn) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) n'ont pas montré d'altérations statistiquement significatives des propriétés pharmacocinétiques de l'élétriptan ou de la liaison aux protéines plasmatiques. Des augmentations de la tension artérielle ont été observées dans ce groupe. • **Données de sécurité préclinique** : Les données précliniques n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme d'après les études conventionnelles de tolérance, de toxicité à des doses répétées, de génotoxicité, potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : • **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, jaune orangé S (E 110). Excipients ayant un effet notoire : lactose monohydraté (46,000mg/23,000mg pour les gélules à 40mg/20mg) et jaune orangé S (0,072mg/0,036mg pour les gélules à 40mg/20mg). • **Durée de conservation** : 3 ans. - **Pas de précautions particulières de conservation.** **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : RELPAX 20 mg, boîte de 6 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/ ACLAR /Aluminium) : AMM n° 357 861.0. RELPAX 40 mg, boîte de 6 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/ ACLAR /Aluminium) : AMM n° 357 868.5, boîte de 10 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/ ACLAR /Aluminium) : AMM n° 357 869.1. **PRIX** : 28,86€(6 cp à 20 mg). 28,86€(6 cp à 40 mg). 43,36€(10 cp à 40 mg). Coût de un comprimé (20 ou 40 mg) : 4,34€à 4,81€ **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : **Liste I** – Remb. Séc. Soc. à 65%, collect. (boîtes de 6 et 10 cps). **EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 PARIS – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : Marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 20/03/2009. Version n° 002-03/09.