

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELETRIPTAN Biogaran 20 mg filmomhulde tabletten
ELETRIPTAN Biogaran 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 24,24 mg eletriptanhydrobromide (overeenkomend met 20,0 mg eletriptan).

Hulpstoffen met bekend effect: elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 23,00 mg lactosemonohydraat en 0,05 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 48,48 mg eletriptanhydrobromide (overeenkomend met 40,0 mg eletriptan).

Hulpstoffen met bekend effect: elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 46,00 mg lactosemonohydraat en 0,11 mg zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte, aan één kant gemerkt met “20” en aan de andere kant glad. De tabletten hebben een diameter van 6 mm.

Filmomhulde tablet.

Oranje, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte, aan één kant gemerkt met “40” en aan de andere kant glad. De tabletten hebben een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eletriptan 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

Eletriptan Biogaran tabletten moeten zo snel mogelijk na aanvang van de migrainehoofdpijn worden ingenomen, maar zijn ook effectief als ze op een later moment worden ingenomen tijdens een migraineaanval.

Van Eletriptan Biogaran, indien gebruikt tijdens de aurafase, is niet aangetoond dat het migrainehoofdpijn kan voorkomen, Eletriptan Biogaran dient daarom alleen te worden gebruikt tijdens de hoofdpijnfase van migraine.

Eletriptan Biogaran tabletten mogen niet profylactisch worden gebruikt.

Volwassenen (18-65 jaar):

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 40 mg.

Als de hoofdpijn binnen 24 uur opnieuw opkomt: Indien na een aanvankelijke verbetering de migrainehoofdpijn binnen 24 uur opnieuw opkomt, blijkt een tweede dosis eletriptan van dezelfde sterkte effectief te zijn om de nieuwe aanval te couperen. Indien een tweede dosis nodig is, mag deze niet binnen twee uur na de eerste dosis worden ingenomen.

Als er geen verbetering optreedt: Indien de patiënt binnen twee uur niet reageert op de eerste dosis Eletriptan Biogaran, mag voor dezelfde aanval geen tweede dosis worden ingenomen, omdat in klinische studies het effect van een tweede dosis onvoldoende is vastgesteld. In klinische studies is aangetoond dat patiënten die niet reageren op de behandeling van een aanval, waarschijnlijk wel reageren op de behandeling bij een volgende aanval.

Patiënten die niet voldoende baat hebben bij gebruik van 40 mg (bijv. goede verdraagzaamheid en geen verbetering in 2 van de 3 aanvallen), kunnen effectief behandeld worden met 80 mg (2 x 40 mg) bij volgende migraineaanvallen (zie rubriek 5.1). Een tweede dosis van 80 mg mag niet worden ingenomen binnen 24 uur na de eerste dosis. De maximale 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 is niet systematisch onderzocht vanwege het beperkte aantal van deze patiënten in klinische studies. Het gebruik van Eletriptan Biogaran bij ouderen wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van Eletriptan Biogaran bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar is niet vastgesteld. De beschikbare informatie is beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen dosering worden aanbevolen.

Kinderen (6-11 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Eletriptan Biogaran bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar is niet vastgesteld. De beschikbare informatie is beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen dosering worden aanbevolen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Voor patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien Eletriptan Biogaran niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, is het middel voor deze categorie patiënten gecontra-indiceerd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Aangezien de invloed van Eletriptan Biogaran op de bloeddruk wordt versterkt bij nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4), wordt een aanvangsdosis van 20 mg aanbevolen bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornissen. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 40 mg. Eletriptan Biogaran is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen met water.

4.3 Contra-indicaties

Eletriptan Biogaran is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.
- matig ernstige of ernstige hypertensie of onbehandelde milde hypertensie.

- bevestigde coronaire hartaandoeningen, inclusief ischemische hartaandoeningen (angina pectoris, doorgemaakt myocardinfarct of gediagnosticeerde stille ischemie). Patiënten met coronaire arteriële vaatspasme (Prinzmetal angina), objectieve of subjectieve symptomen van ischemische hartziekte.
- ernstige aritmieën of hartfalen.
- perifere vaatziekten.
- een doorgemaakt cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA) in hun anamnese.
- gebruik van ergotamine of ergotamine-derivaten (inclusief methysergide), binnen 24 uur voor of na behandeling met eletriptan (zie rubriek 4.5).
- gelijktijdig gebruik van andere 5-HT₁-receptoragonisten met eletriptan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Eletriptan Biogaran dient uitsluitend te worden voorgeschreven als een duidelijke diagnose van migraine is gesteld.

Eletriptan Biogaran is niet bestemd voor de behandeling van hemiplegische, oftalmoplegische of basilaire migraine.

Eletriptan Biogaran dient niet te worden voorgeschreven voor de behandeling van ‘atypische’ hoofdpijn, d.w.z. hoofdpijn die verband kan houden met een mogelijk ernstige aandoening (beroerte, aneurysmaruptuur), waarbij cerebrovasculaire vaatvernauwing schade kan berokkenen.

Eletriptan kan worden geassocieerd met voorbijgaande symptomen waaronder pijn en druk op de borst, welke intens kan zijn en kan doortrekken naar de keel (zie rubriek 4.8). Indien deze symptomen doen denken in de richting van ischemische hartziekten, dient verdere toediening gestaakt te worden en het benodigde onderzoek plaats te vinden.

Patiënten met hartfalen

Eletriptan Biogaran dient niet te worden toegediend voordat een onderzoek heeft plaatsgevonden bij patiënten bij wie een niet herkende cardiale aandoening waarschijnlijk is of bij patiënten met een risico op coronair lijden (bijvoorbeeld patiënten met hoge bloeddruk of diabetes; rokers of gebruikers van vervangende nicotineproducten; mannen ouder dan 40 jaar; post-menopauzale vrouwen en patiënten met een duidelijke familiegeschiedenis van coronair lijden). Hartonderzoek kan niet elke patiënt met hartziekte identificeren, en in zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale klachten opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoeningen waarbij 5-HT₁-receptoragonisten werden toegediend.

Patiënten bij wie coronair lijden is vastgesteld, dienen geen Eletriptan Biogaran te ontvangen (zie rubriek 4.3). 5-HT₁-receptoragonisten zijn in verband gebracht met coronaire vaatspasmen. In zeldzame gevallen zijn myocardischemie of -infarct gemeld met 5-HT₁-receptoragonisten.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van triptanen en fytotherapeutica die sintjanskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Binnen het klinische doseringsbereik werd bij doses eletriptan van 60 mg en hoger een lichte stijging van de bloeddruk gezien die van voorbijgaande aard was. Deze stijging is echter niet geassocieerd met klinische complicaties in het klinische onderzoeksprogramma. Het effect manifesteerde zich veel duidelijker bij proefpersonen met nierfunctiestoornissen en bij ouderen. Bij proefpersonen met nierfunctiestoornissen bedroeg de spreiding van gemiddeld maximale verhogingen van de systolische bloeddruk 14-17 mmHg (normaal 3 mmHg) en van de diastolische bloeddruk 14-21 mmHg (normaal 4 mmHg). Bij oudere proefpersonen was de gemiddelde maximale toename in systolische bloeddruk 23 mmHg, vergeleken met 13 mmHg bij jonge volwassenen (placebo 8 mmHg).

In post-marketingrapporten zijn ook meldingen van verhoogde bloeddruk ontvangen van patiënten die doses van 20 en 40 mg innamen, van patiënten zonder nierfunctieproblemen en van niet-oudere patiënten.

Hoofdpijn door overmatig gebruik van de medicatie (“Medication overuse Headache”/MOH)
Langdurig gebruik van een pijnstiller tegen de hoofdpijn, kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, moet medisch advies worden gezocht en de behandeling worden gestaakt. Bij patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben, ondanks (of dankzij) het regelmatig gebruik van medicatie tegen hoofdpijn, moet de diagnose MOH worden vermoed.

Serotoninesyndroom

Het optreden van serotoninesyndroom (inclusief verandering van geestelijke gesteldheid, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) is gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Als gelijktijdige behandeling met eletriptan en een SSRI of SRNI klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt goed te observeren, in het bijzonder tijdens het instellen van de behandeling, bij dosisverhogingen of bij het toevoegen van andere serotonerge medicatie (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat ook zonnegeel FCF aluminiumlak dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op eletriptan:

In de belangrijkste klinische studies met eletriptan zijn geen bewijzen gevonden voor interacties met bètablokkers, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers en flunarizine; gegevens uit specifieke interactiestudies met deze geneesmiddelen (behalve met propranolol, zie onder) zijn echter niet beschikbaar.

Farmacokinetische populatieanalyse van klinische studies wijst erop dat de volgende geneesmiddelen (bètablokkers, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers, hormonale vervangingstherapie op basis van oestrogenen, orale anticonceptiemiddelen met oestrogenen en calciumantagonisten), waarschijnlijk geen invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van eletriptan.

Eletriptan vormt geen substraat voor MAO. Een interactie tussen eletriptan en MAO-remmers is dan ook niet waarschijnlijk. Derhalve is geen specifieke interactiestudie uitgevoerd.

In klinische studies met propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) en fluconazol (100 mg) nam de C_{max} van eletriptan toe met respectievelijk een factor 1,1; 2,2 en 1,4. De AUC van eletriptan nam toe met respectievelijk een factor 1,3; 2,7 en 2,0.

Deze effecten worden echter niet als klinisch significant beschouwd, omdat er geen geassocieerde stijging van de bloeddruk werd waargenomen of meer bijwerkingen optraden, in vergelijking met de toediening van alleen eletriptan.

In klinische studies met erytromycine (1000 mg) en ketoconazol (400 mg), specifieke en krachtige remmers van het enzym CYP3A4, werd een significante toename van de C_{max} van eletriptan (2 en 2,7 maal) en de AUC (3,6 en 5,9 maal) waargenomen.

Deze toegenomen blootstelling ging gepaard met een toename van de t_{1/2} van eletriptan van 4,6 naar 7,1 uur bij erytromycine en van 4,8 tot 8,3 uur bij ketoconazol (zie rubriek 5.2). Daarom moet Eletriptan Biogaran niet gelijktijdig worden gebruikt met krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketaconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine, josamicine en proteaseremmers (ritonavir, indinavir en nelfinavir).

In klinische studies met orale cafeïne/ergotamine, dat één en twee uur na eletriptan werd toegediend, werden kleine doch extra stijgingen in de bloeddruk waargenomen die gezien de farmacologische eigenschappen van beide middelen ook waren te verwachten. Het is daarom aan te bevelen geneesmiddelen die ergotamine bevatten of ergot-achtige middelen (bijvoorbeeld dihydro-ergotamine) niet binnen 24 uur na toediening van eletriptan in te nemen. Omgekeerd dient minimaal 24 uur te verstrijken na toediening van een ergotaminebevattend preparaat alvorens eletriptan mag worden gegeven.

Effect van eletriptan op andere geneesmiddelen:

Er is geen *in vitro* of *in vivo* bewijs dat klinische doses (en de bijbehorende concentraties) van eletriptan cytochroom P450-enzymen, waaronder CYP3A4, remmen of induceren. Het is daarom onwaarschijnlijk dat eletriptan via deze enzymen klinisch relevante geneesmiddelinteracties zal veroorzaken.

Selectieve Serotonineheropnameremmers (SSRI's) / Serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en Serotoninesyndroom:

Er zijn meldingen beschreven van patiënten met verschijnselen die compatibel zijn met het serotoninesyndroom (inclusief veranderde geestelijke gesteldheid, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en triptanen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Eletriptan Biogaran tijdens de zwangerschap beschikbaar.

In dierproeven zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale en foetale ontwikkeling, geboorte of postnataleontwikkeling. Eletriptan Biogaran mag aan zwangere vrouwen alleen worden voorgeschreven indien daartoe een duidelijke noodzaak is.

Borstvoeding

Eletriptan Biogaran wordt uitgescheiden in de moedermelk. In een onderzoek onder acht vrouwen die een éénmalige dosis van 80 mg ontvingen, bedroeg de totale hoeveelheid eletriptan in de moedermelk gedurende 24 uur gemiddeld 0,02% van de dosis. Toch is terughoudendheid geboden indien men overweegt Eletriptan Biogaran toe te dienen aan vrouwen die borstvoeding geven. De blootstelling van het kind aan het middel kan worden geminimaliseerd door de eerste 24 uur na de behandeling geen borstvoeding te geven.

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

Eletriptan Biogaran heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Migraine of behandeling met Eletriptan Biogaran kan bij sommige patiënten sufheid of duizeligheid veroorzaken. Patiënten moet worden geadviseerd om zelf af te wegen in hoeverre ze in staat zijn complexe taken uit te voeren zoals autorijden tijdens een migraineaanval en na toediening van Eletriptan Biogaran .

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

Eletriptan is in klinische studies aan meer dan 5000 proefpersonen toegediend, waarbij één of twee doses van 20, 40 of 80 mg eletriptan zijn ingenomen. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld, waren asthenie, slaperigheid, misselijkheid en duizeligheid.

In gerandomiseerde studies met doses van 20, 40 of 80 mg was een trend van aan dosis gerelateerd optreden van bijwerkingen waarneembaar.

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen (met een incidentie $\geq 1\%$ en hoger dan placebo) zijn gemeld bij patiënten die in klinische studies met therapeutische doses werden behandeld. De gevallen worden naar frequentie ingedeeld zoals vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Stelselorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
---------------------	------	------	--------

Infecties en parasitaire aandoeningen	faryngitis en rinitis		luchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexia	
Psychische stoornissen		afwijkende gedachten, opwinding, verwardheid, depersonalisatie, euforie, depressie en slapeloosheid	emotionele labiliteit
Zenuwstelselaandoeningen	slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, tintelingen of abnormaal gevoel, hypertonie, hypoesthesie en myasthenie	tremor, hyperesthesie, ataxie, hypokinesie, spraakstoornis, stupor en smaakverandering	
Oogaandoeningen		afwijkend zicht, oogpijn, fotofobie en verstoorde traanproductie	conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	oorpijn, tinnitus	
Hartaandoeningen	palpitaties en tachycardie		bradycardie
Bloedvataandoeningen	blozen	perifere vaataandoeningen	shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	dichtgeknepen keel	dyspnoe, ademhalingsstoornis en geeuwen	astma en stemverandering
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn, misselijkheid, droge mond en dyspepsie	diarree en glossitis	obstipatie, oesofagitis, tongoedeem en oprispingen
Lever- en galaandoeningen			hyperbilirubinemie en verhoogde ASAT
Huid- en onderhuidaandoeningen	transpiratie	huiduitslag en pruritus	huidaandoening en urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn, myalgie	artralgie, artrose en botpijn	artritis, myopathie en trillen
Nier- en urinewegaandoeningen		frequenter moeten plassen, urinewegaandoeningen en polyurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			borstpijn en menorrhagie
Algemene aandoeningen en Toedieningsplaats-	warm gevoel, asthenie, symptomen op	malaise, gezichtsoedeem, dorst, oedeem en perifeer	

stoornissen	de borst (pijn, beklemming, druk) , koude rillingen en pijn	oedeem	
-------------	---	--------	--

De vaak gemelde bijwerkingen van eletriptan zijn kenmerkend voor bijwerkingen uit de groep van 5-HT₁-agonisten.

Post-marketing zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Immuunsysteemaandoeningen: allergische reacties, enkele daarvan , waaronder angio-oedeem, kunnen ernstig zijn

Zenuwstelselaandoeningen: serotoninesyndroom, zeldzame gevallen van syncope, cerebrovasculair accident

Bloedvataandoeningen: hypertensie

Hartaandoeningen: myocardischemie of infarct, coronairarterie spasmen

Maagdarmsstelselaandoeningen: net als met sommige andere 5HT 1B/1D-agonisten het geval is, zijn zeldzame meldingen van ischemische colitis ontvangen, 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Proefpersonen hebben een éénmalige dosis van 120 mg ontvangen zonder significante bijwerkingen. Op basis van de farmacologie van deze klasse geneesmiddelen zouden echter hypertensie en andere, meer ernstige, cardiovasculaire symptomen kunnen optreden bij een overdosis.

In gevallen van een overdosis dienen de gebruikelijke, ondersteunende maatregelen te worden getroffen al naar gelang de ernst van de situatie. De eliminatiehalfwaardetijd van eletriptan bedraagt ongeveer vier uur. Patiënten die een overdosis eletriptan hebben genomen, moeten dan ook minimaal gedurende 20 uur worden geobserveerd en algemeen ondersteunend worden behandeld, of zolang de klachten en symptomen aanhouden.

Het is niet bekend wat de invloed is van hemo- of peritoneaaldialyse op de serumconcentraties van eletriptan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonine (5-HT₁)-receptoragonisten. ATC code: NO2CC06.

Werkingsmechanisme:

Eletriptan is een selectieve agonist van de 5-HT_{1B}-vaatreceptoren en neurogene 5-HT_{1D}-receptoren. Eletriptan vertoont tevens een hoge affiniteit voor de 5-HT_{1F}-receptor, die een bijdrage zou kunnen leveren aan het antimigraine-werkingsmechanisme. Eletriptan heeft een matige affiniteit voor humane recombinante 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- en 5-HT₇-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van eletriptan bij de acute behandeling van migraine zijn onderzocht in 10 placebogecontroleerde studies waarbij meer dan 6000 patiënten (alle behandelingsgroepen) betrokken waren, die doseringen van 20 tot 80 mg eletriptan kregen toegediend. Een verlichting van de hoofdpijn trad reeds dertig minuten na een orale dosis op. Twee uur na de dosering was de hoofdpijnverbetering (vermindering van matige tot ernstige hoofdpijn naar geen of milde hoofdpijn) afhankelijk van de dosering: 59-77% (80 mg), 54-65% (40 mg), 47-54% (20 mg) en 19-40%

(placebo). Eletriptan was eveneens effectief bij de behandeling van met migraine gepaard gaande symptomen zoals overgeven, misselijkheid en overgevoeligheid voor licht en geluid. Het advies voor dosistitratie tot 80 mg is afkomstig van open-label langetermijnstudies en van een korte, dubbelblinde studie, waarin slechts een trend tot statistische significantie werd waargenomen. Eletriptan blijft werkzaam bij migraine die samenhangt met de menstruele cyclus. Bij inname van eletriptan tijdens de aurafase is geen preventieve werking tegen migrainehoofdpijn aangetoond. Daarom dient eletriptan uitsluitend te worden ingenomen tijdens de hoofdpijnfase van migraine. In een niet-placebogecontroleerde farmacokinetische studie bij patiënten met nierfunctiestoornissen werd een grotere toename in bloeddruk waargenomen na een dosis van 80 mg dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.4). Dit kan niet worden verklaard door farmacokinetische veranderingen en is mogelijk een specifieke farmacodynamische respons op eletriptan bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eletriptan wordt na orale toediening snel en goed geabsorbeerd in het maagdarmkanaal (minimaal 81%). De absolute, orale biologische beschikbaarheid bij mannen en vrouwen bedraagt ongeveer 50%. De mediane T_{max} wordt 1,5 uur na orale dosering bereikt. Lineaire farmacokinetiek werd aangetoond over het volledige klinische doseringsbereik (20-80 mg).

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

Na herhaalde doses (20 mg driemaal daags) gedurende 5 tot 7 dagen, bleef de farmacokinetiek van eletriptan lineair en was accumulatie voorspelbaar. Bij meervoudige dosering van hogere doses (40 mg driemaal daags en 80 mg tweemaal daags) bleek de accumulatie van eletriptan gedurende zeven dagen groter dan verwacht (ongeveer 40%).

Distributie

Het verdelingsvolume van eletriptan na IV-toediening is 138 liter, wat verdeling over de weefsels aangeeft. Eletriptan is slechts matig aan eiwit gebonden (ongeveer 85%).

Biotransformatie

In vitro onderzoeken duiden erop dat eletriptan voornamelijk gemetaboliseerd wordt door het levercytochroom P450-enzym CYP3A4. Dit gegeven werd bevestigd door gestegen plasmaconcentraties van eletriptan na gelijktijdige toediening met erytromycine en ketoconazol, bekende selectieve en krachtige CYP3A4-remmers.

In-vitro onderzoeken duiden eveneens op een lichte invloed van CYP2D6, hoewel klinische studies geen bewijs leveren voor polymorfisme met dit enzym.

Er zijn twee belangrijke, circulerende metabolieten geïdentificeerd die een significante bijdrage leveren aan de plasmaradioactiviteit na toediening van met C14 gelabeld eletriptan. De metaboliet die ontstaat door N-oxidatie heeft geen werking getoond bij dierlijke *in-vitro* modellen. De metaboliet die ontstaat door N-demethylatie heeft een soortgelijke werking als eletriptan getoond bij dierlijke *in-vitro* modellen. Formeel is een derde radioactiviteitzone in plasma nog niet vastgesteld, maar hoogstwaarschijnlijk is het een mengsel van hydroxylmetabolieten, waarvan de uitscheiding eveneens is waargenomen in urine en feces.

De plasmaconcentraties van de actieve N-demethylmetaboliet bedragen slechts 10-20% van die van eletriptan en dragen waarschijnlijk dus niet significant bij aan de therapeutische werking van eletriptan.

Eliminatie

De totale plasmaklaring van eletriptan na IV-toediening bedraagt 36 l/uur met een daarvan afgeleide plasmahalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. De gemiddelde renale klaring na orale toediening bedraagt ongeveer 3,9 l/uur. Niet-renale klaring is goed voor ongeveer 90% van de totale klaring, wat erop wijst dat eletriptan hoofdzakelijk wordt geëlimineerd via metabolisering.

Farmacokinetiek bij speciale categorieën patiënten

Geslacht

Een meta-analyse van klinische geneesmiddelenonderzoeken en een farmacokinetische populatieanalyse van de gegevens uit klinische studies geven aan dat het geslacht geen klinisch significante invloed heeft op de plasmaconcentraties van eletriptan.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Er bestaat een kleine, maar statistisch niet-significante verlaging (16%) van de klaring in combinatie met een statistisch significant toegenomen halfwaardetijd (van ongeveer 4,4 uur naar 5,7 uur) tussen oudere (65-93 jaar) en jong volwassen proefpersonen.

Adolescenten (12-17 jaar)

De farmacokinetiek van eletriptan (40 mg en 80 mg) dat tussen aanvallen door werd toegediend aan migrainepatiënten in de adolescentieleeftijd was vergelijkbaar met die bij gezonde volwassenen.

Kinderen (6 -11 jaar)

De klaring van eletriptan bij kinderen is hetzelfde als bij adolescenten. Wel is het verdelingsvolume bij kinderen lager, waardoor hogere plasmaspiegels ontstaan dan zou worden verwacht na toediening van eenzelfde dosis bij volwassenen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Proefpersonen met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A en B) lieten een statistisch significante toename zien van zowel de AUC (34%) als de halfwaardetijd. Er was sprake van een lichte stijging van de C_{max} (18%). Deze kleine verandering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Proefpersonen met een milde (creatinineklaring 61-89 ml/min), matige (creatinineklaring 31-60 ml/min) of ernstige (creatinineklaring <30 ml/min) nierinsufficiëntie vertoonden geen statistisch significante wijzigingen in de farmacokinetiek van eletriptan of plasma-eiwitbinding. In deze groep werden verhogingen van de bloeddruk waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose
lactosemonohydraat
croscarmellose natrium,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling: Opadry II oranje 85F230075
polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
titaandioxide (E171)
PEG 3350
talk
zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/ACLAR/Aluminium blisterverpakking in kartonnen verpakking.
Blisterverpakkingen met 2, 3 of 6 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

PVC/ACLAR/Aluminium blisterverpakking in kartonnen verpakking.
Blisterverpakkingen met 2, 3 of 6 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Biogaran
15 boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Frankrijk

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

20 mg: RVG 114825
40 mg: RVG 114826

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 april 2015
Datum van laatste verlenging: 4 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 16 september 2024