

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relpax 20, filmomhulde tabletten 20 mg

Relpax 40, filmomhulde tabletten 40 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Relpax 20, filmomhulde tabletten 20 mg

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 23 mg lactose en 0,036 mg zonnegeel FCF aluminiumlak

Relpax 40, filmomhulde tabletten 40 mg

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 46 mg lactose en 0,072 mg zonnegeel FCF aluminiumlak

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet [tablet].

Relpax 20, filmomhulde tabletten 20 mg

Ronde, convexe, oranje tabletten, aan één kant gemerkt met “REP20” en aan de andere kant met “VLE”.

Relpax 40, filmomhulde tabletten 40 mg

Ronde, convexe, oranje tabletten, aan één kant gemerkt met “REP40” en aan de andere kant met “VLE”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen met of zonder aura bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Relpax 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 Relpax 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 Relpax, 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.). 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 in deze patiëntengroep is niet systematisch onderzocht vanwege het beperkte aantal van deze patiënten in klinische studies. Het gebruik van Relpax bij ouderen wordt daarom niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van Relpax in adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar is niet vastgesteld. De beschikbare informatie is beschreven in rubriek 5.2, maar het gebruik in deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen.

Kinderen (6-11 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Relpax in kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar is niet vastgesteld. De beschikbare informatie is beschreven in rubriek 5.2, maar het gebruik in deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Voor patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien Relpax niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, is het middel voor deze categorie patiënten gecontraïndiceerd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Aangezien de invloed van Relpax 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. Relpax 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

Relpax is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 vaat spasme (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

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

Relpax dient uitsluitend te worden voorgeschreven als een duidelijke diagnose van migraine is gesteld. Relpax is niet bestemd voor de behandeling van hemiplegische, oftalmoplegische of basilaire migraine.

Relpax 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

Relpax 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 Relpax te ontvangen (zie rubriek 4.3). 5-HT₁-receptoragonisten zijn in verband gebracht met coronaire vaat spasmen. In zeldzame gevallen zijn myocardischemie of -infarct gemeld met 5-HT₁-receptoragonisten.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdig gebruik van triptanen en fytotherapeutica die sint-janskruid (*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)

Landurig 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 galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat ook sunset yellow 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

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

vervangings therapie 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 Relpax niet gelijktijdig worden gebruikt met krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, 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 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 postnatale ontwikkeling. Relpax mag aan zwangere vrouwen alleen worden voorgeschreven indien daartoe een duidelijke noodzaak is.

Borstvoeding

Eletriptan 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 Relpax 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

Relpax heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Migraine of behandeling met Relpax 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 Relpax.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

Relpax is in klinische studies aan meer dan 5000 proefpersonen toegediend, waarbij één of twee doses van 20, 40 of 80 mg Relpax 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 $< 1/1.000$).

Systeemorgaanklasse	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

Systeemorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
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	palpaties en tachycardie		bradycardie
Bloedvataandoeningen	blozen	perifere vaataandoeningen	shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dichtgeknepen keel	dyspnoe, ademhalingsstoornis en geeuwen	astma en stemverandering
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, misselijkheid, droge mond en dyspepsie	diarree en glossitis	obstipatie, oesofagitis, tongoedeem en oprispingen
Lever- en galaandoeningen			hyperbilirubinemie en verhoogde AST
Huid- en onderhuidaandoeningen	transpiratie	huiduitslag en pruritus	huidaandoening en urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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 toedieningsplaatsstoornissen	warm gevoel, asthenie, symptomen op de borst (pijn, beklemming, druk) , koude rillingen en pijn	malaise, gezichtsoedeem, dorst, oedeem en perifeer 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

Maagdarmstelselaandoeningen: 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 Relpax 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). Relpax 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.

Relpax blijft werkzaam bij migraine die samenhangt met de menstruele cyclus. Bij inname van Relpax tijdens de aurafase is geen preventieve werking tegen migrainehoofdpijn aangetoond. Daarom dient Relpax 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 C^{14} 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-demethylmetabool 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

Niet-klinische 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, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: titaandioxide (E171), hypromellose, lactosemonohydraat, glyceroltriacetaat en Sunset Yellow FCF aluminiumlak (E110).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Opake, PVC/Aclar/Aluminiumblisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

HDPE-flacons: de flacon goed gesloten houden, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake PVC/Aclar/Aluminium blisterverpakking met 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 en 100 tabletten van 20 mg of 40 mg.

HDPE-flacons met HDPE/PP-sluiting, met 30 en 100 tabletten van 20 mg of 40 mg.

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 Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Relpax 20, filmomhulde tabletten 20 mg	RVG 26578
Relpax 40, filmomhulde tabletten 40 mg	RVG 26579

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2001

Datum van laatste verlenging: 12 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 mei 2024

NLD 24D01