ANSM - Mis à jour le : 11/04/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELETRIPTAN VIATRIS 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Elétriptan ..... 40,000 mg

Sous forme d'hydrobromure d'élétriptan ..... 48,485 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (46 mg) et jaune orangé S (0,072 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé rond, convexe, orange, d'un diamètre de 8 mm avec l'inscription « REP 40 » gravée sur une face et « VLE » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ELETRIPTAN VIATRIS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine, avec ou sans aura.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le comprimé de ELETRIPTAN VIATRIS 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 de ELETRIPTAN VIATRIS pris au cours de la phase d'aura prévient la crise de céphalée migraineuse. C'est pourquoi ELETRIPTAN VIATRIS ne sera pris qu'au cours de la phase céphalalgique de la crise migraineuse.

Le comprimé de ELETRIPTAN VIATRIS ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Adultes (de 18 à 65 ans)

La dose initiale recommandée est de 40 mg.

En cas de récidive de la céphalée dans les 24 heures : Si après soulagement de la crise initiale, la céphalée réapparaît dans les 24 heures, une prise supplémentaire de la même dose de ELETRIPTAN VIATRIS a démontré son efficacité dans le traitement de la récidive. Si une seconde prise est nécessaire, un délai minimal de 2 h 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 de ELETRIPTAN VIATRIS, 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 5.1). 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 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 faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, l'utilisation de ELETRIPTAN VIATRIS n'est pas recommandée chez ces patients.

Population pédiatrique

Adolescents (de 12 à 17 ans)

L'efficacité de ELETRIPTAN VIATRIS 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 (de 6 à 11 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ELETRIPTAN VIATRIS 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 présentant une insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Aucune donnée n'étant disponible avec ELETRIPTAN VIATRIS chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'usage de ce médicament est contre-indiqué chez ce type de patients.

Patients présentant une insuffisance rénale

Les effets de ELETRIPTAN VIATRIS sur la tension artérielle étant amplifiés en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4), 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. ELETRIPTAN VIATRIS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

4.3. Contre-indications

ELETRIPTAN VIATRIS est contre-indiqué chez les patients présentant

- une hypersensibilité à l'hydrobromure d'élétriptan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

- une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère ;
- une hypertension artérielle modérément sévère à sévère, ou une hypertension artérielle légère non traitée ;
- une maladie coronarienne avérée, incluant une cardiopathie ischémique (angine de poitrine, antécédent d'infarctus du myocarde ou ischémie silencieuse confirmée). Patients présentant des vasospasmes d'une artère coronaire (angor de Prinzmetal), des signes et symptômes 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 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 4.5) ;
- administration concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT_1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ELETRIPTAN VIATRIS 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).

ELETRIPTAN VIATRIS ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine a été clairement établi. ELETRIPTAN VIATRIS n'est pas indiqué dans le traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou celui de la migraine basilaire.

ELETRIPTAN VIATRIS 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 4.8). Si de tels symptômes évoquent une cardiopathie ischémique, il faudra arrêter le traitement et des explorations appropriées devront être réalisées.

Patients présentant une insuffisance cardiaque

ELETRIPTAN VIATRIS 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, à la suite de l'administration d'agonistes 5-HT_1. Les patients chez lesquels une maladie coronarienne

a été diagnostiquée ne doivent pas être traités par ELETRIPTAN VIATRIS (voir rubrique 4.3).

Des vasospasmes coronariens ont été associés au traitement par les agonistes des récepteurs 5-HT_1. De rares cas d'ischémie myocardique ou d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec des agonistes des récepteurs 5-HT_1.

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). Cependant, ces augmentations n'ont pas été accompagnées de manifestations cliniques dans les études cliniques réalisées. 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 mmHg (normal : 3 mmHg) et de la pression artérielle diastolique de 14 à 21 mmHg (normal: 4 mmHg). Chez les sujets âgés, on a observé une augmentation maximale moyenne de la pression artérielle systolique de 23 mmHg en comparaison à 13 mmHg chez l'adulte jeune (placebo 8 mmHg). Après la mise sur le marché, des augmentations de la tension artérielle ont été rapportées chez des patients recevant des doses de 20 et 40 mg d'élétriptan, ainsi que chez des patients sans insuffisance rénale et des sujets non-âgés.

Céphalée par abus médicamenteux (CAM)

L'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entrainer une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

Syndrome sérotoninergique

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 des 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 4.5).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient aussi du jaune orangé S pouvant provoquer des réactions allergiques.

ELETRIPTAN VIATRIS 40 mg, comprimé pelliculé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé. Les patients suivant un régime hyposodé doivent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

4.5. 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 propanolol (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 5.2). De ce fait, ELETRIPTAN VIATRIS ne devra pas être utilisé en même temps que les inhibiteurs puissants du CYP3A4, 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 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).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant des grossesses exposées à ELETRIPTAN VIATRIS. 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, ELETRIPTAN VIATRIS 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 de ELETRIPTAN VIATRIS 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.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ELETRIPTAN VIATRIS a une influence modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La migraine ou le traitement par ELETRIPTAN VIATRIS 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 de ELETRIPTAN VIATRIS.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

ELETRIPTAN VIATRIS a été administré au cours d'études cliniques chez plus de 5 000 patients prenant une ou deux doses de 20, 40 ou 80 mg de ELETRIPTAN VIATRIS. Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les suivants : asthénie, somnolence, nausées et sensations vertigineuses. 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.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants (avec une incidence ? 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 (? 1/100, 1/10) ou peu fréquents (? 1/1 000, 1/100) ou rares (? 1/10 000, 1/1 000).

Système Organe Classe	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Infections et infestations	pharyngite et rhinite		infections du tractus respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique			lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie	

Système Organe Classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques		troubles de la pensée, agitation, confusion, dépersonnalisation, euphorie, dépression et insomnie	labilité émotionnelle
Affections du système nerveux	somnolence, céphalées, sensations vertigineuses, fourmillements ou troubles de la sensibilité, hypertonie, hypoesthésie et fatigabilité musculaire	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	palpitation et tachycardie		bradycardie
Affections vasculaires	bouffée vasomotrice	trouble vasculaire périphérique	choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	sensation de constriction de la gorge	dyspnée, troubles respiratoires et bâillements	asthme et altérations de la voix
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, nausées, sécheresse de la bouche 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 cutané	transpiration	rash et prurit	troubles cutanés et urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs dorsales, 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	

Système Organe Classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein			mastodynie et ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	sensation de chaleur, asthénie, symptômes thoraciques (douleur, oppression, pression), frissons et douleur	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-HT_1.

Au cours de l'expérience après mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Affections du système immunitaire :

Réactions allergiques dont certaines pouvant être graves, incluant un œdème de Quincke.

Affections du système nerveux :

Syndrome sérotoninergique, rares cas de syncope, accident cérébrovasculaire.

Affections vasculaires :

Hypertension.

Affections cardiaques :

Ischémie ou infarctus du myocarde, artériospasme coronarien.

Affections gastro-intestinales :

Comme avec d'autres agonistes 5HT1B/1D de rares cas de colites ischémiques ont été rapportés, vomissements.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agonistes sélectifs des récepteurs de la sérotonine (5-HT$_1$), code ATC : N02CC06 (N : système nerveux central).

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-HT$_7$.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de ELETRIPTAN VIATRIS dans le traitement des crises de migraine a été évaluée au cours de 10 essais contrôlés par placebo ayant inclus plus de 6 000 patients (tout groupe de traitements) à des 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. ELETRIPTAN VIATRIS 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.

ELETRIPTAN VIATRIS 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, ELETRIPTAN VIATRIS permettait de prévenir la crise de migraine. Par conséquent, ELETRIPTAN VIATRIS 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 de ELETRIPTAN VIATRIS par rapport à des volontaires sains (voir rubrique 4.4). Ces effets ne peuvent être expliqués par aucun changement pharmacocinétique mais pourraient correspondre à une réponse pharmacodynamique spécifique à l'élétriptan, chez les patients insuffisants rénaux.

5.2. 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 %).

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 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 ^{14}C. 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 (de 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 (de 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 présentant une 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.

Patients présentant une 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

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, triacétate de glycérol et laque aluminique jaune orangé FCF (E 110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 ou 100 comprimés sous plaquettes opaques (PVC/ACLAR /Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

viatris up

1 rue de turin

69007 lyon

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 294 0 4 : 2 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 1 1 : 3 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 2 8 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 301 779 0 7 : 5 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 3 5 : 6 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 4 2 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 5 9 : 18 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 300 294 6 6 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).
- 34009 550 105 4 8 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques (PVC/Aclar/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.