

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****RELPAK 20 mg - Filmtabletten****RELPAK 40 mg - Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**RELPAK 20 mg - Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 23 mg Lactose und 0,036 mg Gelborange S.

RELPAK 40 mg - Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 46 mg Lactose und 0,072 mg Gelborange S.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette [Tablette].

RELPAK 20 mg - Filmtabletten

Runde, konvexe, orange Tabletten mit der Kennzeichnung „REP 20“ auf der einen und „Pfizer“ auf der anderen Seite.

RELPAK 40 mg - Filmtabletten

Runde, konvexe, orange Tabletten mit der Kennzeichnung „REP 40“ auf der einen und „Pfizer“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

RELPAK wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

RELPAK Filmtabletten sollten so früh wie möglich nach dem Beginn von Migränekopfschmerzen eingenommen werden, sind aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt während eines Migräneanfalls wirksam.

Da nicht nachgewiesen wurde, dass RELPAK bei Einnahme während der Auraphase

Migränekopfschmerzen verhindern kann, sollte RELPAK nur während der Kopfschmerzphase einer Migräne angewendet werden.

RELPAK Filmtabletten sollen nicht prophylaktisch eingenommen werden.

Erwachsene (18 bis 65 Jahre)

Die empfohlene Initialdosis beträgt 40 mg.

*Wiederauftreten der Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden:* Falls die Migränekopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden nach einem ersten Ansprechen erneut auftreten, kann dieses Rezidiv mit einer zweiten Dosis derselben Stärke wirksam behandelt werden. Falls eine zweite Dosis erforderlich ist, sollte diese frühestens 2 Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden.

*Bei Nichtansprechen:* Wenn ein Patient nicht innerhalb von zwei Stunden auf die erste Dosis anspricht, sollte für denselben Anfall keine zweite Dosis eingenommen werden, da hierfür keine ausreichenden Wirksamkeitsnachweise aus klinischen Studien vorliegen. Klinische Studien zeigen, dass Patienten, bei denen sich bei einem Anfall kein Behandlungserfolg zeigt, bei einem folgenden Anfall wahrscheinlich noch ansprechen.

Patienten, bei denen sich eine Dosis von 40 mg als nicht ausreichend wirksam erweist (z.B. gute Verträglichkeit und kein Ansprechen bei 2 von 3 Anfällen), können bei den nächsten Migräneanfällen wirksam mit 80 mg (2 x 40 mg) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Eine weitere Dosis von 80 mg sollte innerhalb von 24 Stunden nicht mehr eingenommen werden.

Die maximale Tagesdosis darf 80 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eletriptan bei Patienten über 65 Jahren konnte aufgrund der geringen Zahl von Patienten dieser Altersgruppe in den klinischen Studien nicht systematisch untersucht werden. Die Anwendung von RELPAK bei älteren Patienten wird daher nicht empfohlen.

Kinder und JugendlicheJugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Wirksamkeit von RELPAX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von RELPAX bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da RELPAX bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht wurde, ist die Anwendung bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die blutdrucksteigernden Effekte von RELPAX bei Nierenfunktionseinschränkung verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4), wird bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung eine Initialdosis von 20 mg empfohlen. Die maximale Tagesdosis sollte nicht mehr als 40 mg betragen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist RELPAX kontraindiziert.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

REL PAX ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Eletriptanhydrobromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz.
- mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie.
- nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie). Patienten mit Koronararterienspasmen (Prinzmetal-Angina), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit.
- signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz.
- peripherer Gefäßerkrankung.
- Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese.
- Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5).
- gleichzeitiger Anwendung anderer 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

REL PAX sollte nicht gemeinsam mit starken CYP3A4-Hemmern, wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Proteasehemmern (Ritonavir, Indinavir und Nelfinavir) angewendet werden.

REL PAX sollte nur bei Vorliegen der Diagnose „Migräne“ angewendet werden. REL PAX ist nicht indiziert zur Behandlung von hemiplegischer, ophthalmoplegischer oder basilarer Migräne.

REL PAX sollte nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen verwendet werden, d.h. Kopfschmerzen, die auf möglicherweise schweren Grunderkrankungen (Schlaganfall, Aneurysmaruptur) beruhen, bei denen eine cerebrovaskuläre Vasokonstriktion schädlich sein könnte.

Eletriptan kann vorübergehende Symptome wie Brustschmerzen und Engegefühl in der Brust verursachen. Diese Symptome können intensiv sein und auch in den Hals ausstrahlen (siehe Abschnitt 4.8). Falls solche Symptome eine ischämische Herzkrankheit vermuten lassen, sollte keine weitere Dosis eingenommen und eine entsprechende Abklärung durchgeführt werden.

Patienten mit Herzschwäche

REL PAX sollte Patienten, bei denen eine Herzkrankheit nicht ausgeschlossen werden kann, oder bei Patienten mit bestehendem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) [z.B. Patienten mit Hypertonie oder Diabetes, Raucher oder Patienten mit einer Nikotinersatztherapie, Männer über 40 Jahre, postmenopausale Frauen sowie Patienten mit auffälliger Familienanamnese von KHK] nicht ohne vorherige Untersuchung verordnet werden. Kardiologische Untersuchungen werden möglicherweise nicht alle Patienten erfassen, die an einer Herzkrankheit leiden, und in äußerst seltenen Fällen wurden bei Patienten ohne kardiovaskuläre

Grundkrankheiten unter Behandlung mit 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten schwerwiegende kardiale Ereignisse beobachtet. Bei Patienten mit diagnostizierter KHK ist RELPAX kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In Verbindung mit 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten wurden Koronarspasmen beschrieben. In seltenen Fällen wurde bei der Anwendung von 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten über Myokardischämie oder Myokardinfarkt berichtet. Bei gemeinsamer Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten.

Im therapeutischen Dosisbereich wurden bei Eletriptan-Dosen von 60 mg und mehr leichte und vorübergehende Blutdrucksteigerungen beobachtet. Im klinischen Studienprogramm waren diese Blutdruckanstiege jedoch mit keinen Folgeerscheinungen verbunden. Dieser Effekt war bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen und bei älteren Patienten stärker ausgeprägt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betrug der mittlere maximale systolische Blutdruckanstieg 14-17 mmHg (normal 3 mmHg) und der maximale diastolische Blutdruckanstieg 14-21 mmHg (normal 4 mmHg). Bei älteren Patienten betrug der mittlere maximale systolische Blutdruckanstieg 23 mmHg im Vergleich zu 13 mmHg bei jungen Erwachsenen (Placebo 8 mmHg). Nach Markteinführung wurde auch über

Blutdruckerhöhungen bei Patienten berichtet, deren Dosis bei 20 oder 40 mg lag, sowie bei Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion und bei solchen, die nicht zu den älteren gerechnet werden konnten.

#### Medikamenteninduzierter Kopfschmerz

Eine längerfristige Anwendung jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann dieselben verstärken. Sollten Sie das feststellen oder vermuten, dann ist ärztlicher Rat einzuholen und die

Behandlung ist abzubrechen. Eine Diagnose von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen ist bei Patienten in Betracht zu ziehen, die trotz (oder aufgrund) regelmäßiger Anwendung von Kopfschmerzmitteln über häufige oder tägliche Kopfschmerzen klagen.

#### Serotonin-Syndrom

Nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) wurde über Fälle von Serotoninsyndrom (einschließlich veränderter mentaler Verfassung, vegetativer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) berichtet. Diese Reaktionen können schwerwiegend sein. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Eletriptan und einem SSRI oder SNRI klinisch angezeigt ist, soll der Patient angemessen überwacht werden, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosiserhöhungen oder der zusätzlichen Gabe eines anderen serotonergen Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem den Farbstoff Gelborange S, der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

RELPA 20 mg und 40 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette.

Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass diese Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ sind.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Eletriptan

In den pivotalen klinischen Studien mit Eletriptan ergab sich kein Hinweis auf eine Wechselwirkung mit Beta-Blockern, trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Flunarizin, es liegen jedoch keine Daten aus klinischen Wechselwirkungsstudien mit diesen Arzneimitteln (abgesehen von Propranolol, siehe unten) vor.

Pharmakokinetische Analysen klinischer Studien zeigen, dass für die folgenden Arzneimittel (Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Hormonersatzpräparate auf Östrogen-Basis, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva und Kalziumantagonisten) ein Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eletriptan unwahrscheinlich ist.

Eletriptan ist kein Substrat der Monoaminoxidase (MAO). Daher sind Wechselwirkungen zwischen Eletriptan und MAO-Hemmern nicht zu erwarten. Aus diesem Grund wurde auch keine Wechselwirkungsstudie durchgeführt.

In klinischen Studien mit Propranolol (160 mg), Verapamil (480 mg) und Fluconazol (100 mg) erhöhte sich die Serummaximalkonzentration (C<sub>max</sub>) von Eletriptan um das 1,1-, 2,2- bzw. 1,4-fache bei gleichzeitiger Erhöhung der AUC von Eletriptan um das 1,3-, 2,7- bzw. 2,0-fache. Diese Effekte wurden als klinisch nicht relevant bewertet, da sie nicht mit einem Blutdruckanstieg oder vermehrten Nebenwirkungen im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Eletriptan verbunden waren.

In klinischen Studien mit Erythromycin (1000 mg) und Ketoconazol (400 mg), zwei spezifischen und potenten CYP3A4-Hemmern, wurden signifikante Anstiege der Maximalkonzentration (C<sub>max</sub>) (um das 2,0- bzw. 2,7-fache) und der AUC (um das 3,6- bzw. 5,9-fache) von Eletriptan beobachtet. Damit verbunden war eine

Verlängerung der Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 4,6 auf 7,1 Stunden mit Erythromycin und von 4,8 auf 8,3 Stunden mit Ketoconazol (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb sollte RELPAX nicht gemeinsam mit starken CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Proteasehemmern (Ritonavir, Indinavir und Nelfinavir) angewendet werden.

In klinischen Studien mit oralem Koffein/Ergotamin, das ein und zwei Stunden nach Eletriptan gegeben wurde, wurde ein geringer zusätzlicher Blutdruckanstieg beobachtet, der aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der beiden Präparate vorhersehbar war. Deshalb wird empfohlen, Arzneimittel, die Ergotamin oder Ergotaminanaloga (z.B. Dihydroergotamin) enthalten, nicht innerhalb von 24 Stunden nach Eletriptan zu verabreichen. Ebenso sollte nach Anwendung eines ergotaminhaltigen Präparates eine Frist von mindestens 24 Stunden eingehalten werden, bevor Eletriptan verabreicht wird.

#### Wirkung von Eletriptan auf andere Arzneimittel

Es ergeben sich weder aus *in-vitro*- noch aus *in-vivo*-Studien Hinweise darauf, dass therapeutische Dosen von Eletriptan (und die daraus resultierenden Konzentrationen) zu einer Hemmung oder einer Induktion von Cytochrom P450 Isoenzymen einschließlich CYP3A4 führen, und es gilt daher als unwahrscheinlich, dass Eletriptan klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen verursacht, die durch diese Enzyme vermittelt werden.

#### *Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)/Serotonin-und-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Serotoninsyndrom:*

Nach Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und Triptanen wurde von Fällen berichtet, welche Symptome aufwiesen, die den Symptomen eines Serotoninsyndroms entsprachen (einschließlich veränderter mentaler Verfassung, vegetativer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft:** Es liegen für RELPAX keine klinischen Daten für die Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierstudien erbrachten keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkung auf die Trächtigkeit, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung. RELPAX soll während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

**Stillzeit:** Eletriptan tritt beim Menschen in die Muttermilch über. In einer Studie mit acht Frauen, die eine Einzeldosis von 80 mg erhielten, betrug die innerhalb von 24 Stunden festgestellte Gesamtmenge von Eletriptan in der Muttermilch durchschnittlich 0,02% der Dosis. Dennoch ist Vorsicht geboten, wenn eine Verabreichung von RELPAX an stillende Mütter erwogen wird. Die Exposition des Säuglings kann durch eine Unterbrechung des Stillens für 24 Stunden nach der Einnahme auf ein Minimum reduziert werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

RELPAX hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Migräne bzw. die Behandlung mit RELPAX kann bei manchen Patienten zu Benommenheit oder Schwindel führen. Die Patienten sind daher anzuhalten, kritisch abzuwägen, ob sie während eines Migräneanfalls oder nach der Einnahme von RELPAX zur Verrichtung komplexer Aufgaben, wie etwa dem Lenken von Fahrzeugen, fähig sind.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

RELPAX wurde in klinischen Studien an mehr als 5000 Patienten verabreicht, die eine oder zwei Dosen RELPAX 20 mg, 40 mg oder 80 mg erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Übelkeit und Schwindel. In randomisierten klinischen Studien mit Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg wurde eine tendenzielle Dosisabhängigkeit der Inzidenz von Nebenwirkungen festgestellt.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz von  $\geq 1\%$  und höher als unter Placebo) wurden bei Patienten berichtet, die mit therapeutischen Dosen in klinischen Studien behandelt wurden. Die Häufigkeiten werden definiert als häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Organsystem</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis und Rhinitis		Infektionen der Atemwege
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		abnormales Denken, Agitation, Konfusion, Depersonalisation, Euphorie, Depression und Schlaflosigkeit	emotionale Labilität
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindel, Hautkribbeln oder Fehlempfindungen, Hypertonie, Hypoästhesie und Myasthenie	Tremor, Hyperästhesie, Ataxie, Hypokinesie, Sprachstörungen, Stupor und Geschmacksstörungen	
Augenerkrankungen		Sehstörungen,	Konjunktivitis
		Augenschmerzen, Photophobie und Störung des Tränenflusses	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Ohrenschmerzen, Tinnitus	
Herzerkrankungen	Palpitation und Tachykardie		Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Flushing	periphere vaskuläre Störungen	Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Engegefühl im Hals	Dyspnoe, Atemstörungen und Gähnen	Asthma und Stimmveränderung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Nausea, trockener Mund und Dyspepsie	Diarrhoe und Glossitis	Verstopfung, Oesophagitis, Zungenödem und Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie und erhöhte AST

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Hautausschlag und Pruritus	Hautstörungen und Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie, Arthrose und Knochenschmerzen	Arthritis, Myopathie und Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		erhöhte Harnfrequenz, Störungen des Harntraktes und Polyurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Brustschmerzen und Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl, Asthenie, Brustbeschwerden (Schmerzen, Enge- oder Druckgefühl), Schüttelfrost und Schmerzen	allgemeine Befindlichkeitsstörung, Gesichtssödeme, Durst, Ödeme und periphere Ödeme	

Die Nebenwirkungen, die unter Eletriptan als häufig auftretend beschrieben wurden, sind alle typisch für Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit Substanzen aus der Klasse der 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten beschrieben werden.

Nach der Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen beschrieben:

Erkrankungen des Immunsystems: allergische Reaktionen, die auch gravierend sein können, einschließlich Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems: Serotoninsyndrom, seltene Fälle von Synkopen, Schlaganfall

Gefäßerkrankungen: Hypertonie

Herzerkrankungen: Myokardischämie oder Myokardinfarkt, Koronararterienspasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: wie auch bei anderen 5HT 1B/1D Agonisten wurde in seltenen Fällen über ischämische Kolitis berichtet, sowie über Erbrechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**

Die Einnahme von Einzeldosen von 120 mg wurde ohne signifikante Nebenwirkungen vertragen. Angesichts der pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse könnten allerdings im Falle einer Überdosierung Hypertonie oder andere schwerwiegendere kardiovaskuläre Symptome auftreten.

In Fällen von Überdosierung sollten abhängig vom Zustand des Patienten die üblichen unterstützenden Maßnahmen zur Anwendung kommen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eletriptan beträgt etwa vier Stunden, deshalb sollten die Überwachung des Patienten und die allgemein unterstützende Therapie nach Überdosierung von Eletriptan für mindestens 20 Stunden bzw. solange Symptome bestehen, aufrechterhalten werden. Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine Häm- oder Peritonealdialyse auf die Eletriptan-Serumkonzentrationen hat.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektive Serotonin 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten, ATC-Code: N02C C06

#### Wirkmechanismus

Eletriptan ist ein selektiver Agonist an vaskulären 5-HT<sub>1B</sub>- Rezeptoren und an neuronalen 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren. Eletriptan zeigt außerdem hohe Affinität zu 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren, was zu seiner Wirksamkeit bei Migräne beitragen könnte. Eletriptan hat eine geringe Affinität zu humanen rekombinanten 5-HT<sub>1A</sub><sup>-</sup>, 5-HT<sub>2B</sub><sup>-</sup>, 5-HT<sub>1E</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RELPAX bei der Akutbehandlung von Migräne wurde in 10 placebokontrollierten Studien mit mehr als 6000 Patienten (alle Behandlungsgruppen) bei Dosen von 20 bis 80 mg untersucht. Kopfschmerzlinderung wurde bereits 30 Minuten nach oraler Einnahme beschrieben. Die Ansprechraten (d.h. Rückgang von mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen auf leichte

Kopfschmerzen oder Schmerzfreiheit) betragen 2 Stunden nach Verabreichung 59-77% mit einer Dosis von 80 mg, 54-65% mit 40 mg, 47-54% mit 20 mg und 19-40% mit Placebo. RELPAX war auch bei der Behandlung von Begleitsymptomen einer Migräne wie Erbrechen, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie wirksam.

Die Empfehlung für eine Dosistitration auf 80 mg beruht auf den Ergebnissen von offenen Langzeit-Studien und von einer doppelblinden Kurzzeit-Studie, in denen sich nur ein Trend zu einer statistischen Signifikanz zeigte.

RELPAx ist auch bei menstruell bedingter Migräne wirksam. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass RELPAx bei Einnahme während der Auraphase Migränekopfschmerz verhindern kann; deshalb sollte RELPAx nur während der Kopfschmerzphase eines Migräneanfalls eingenommen werden.

In einer nicht-placebokontrollierten Pharmakokinetikstudie an Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde nach einer Dosis von RELPAx 80 mg ein stärkerer Blutdruckanstieg beobachtet als bei gesunden Freiwilligen (siehe Abschnitt 4.4). Dieser Effekt kann nicht durch pharmakokinetische Veränderungen erklärt werden und könnte daher eine spezifische pharmakodynamische Reaktion auf Eletriptan bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung darstellen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Eletriptan wird nach oraler Einnahme schnell und gut über den Gastrointestinaltrakt resorbiert (zu mindestens 81%). Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt bei Männern und Frauen etwa 50%. Die mediane  $t_{max}$  nach oraler Gabe beträgt etwa 1,5 Stunden. Für den gesamten klinischen Dosisbereich (20 mg bis 80 mg) konnte eine lineare Pharmakokinetik nachgewiesen werden.

AUC und  $C_{max}$  von Eletriptan sind nach oraler Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit um etwa 20-30% erhöht. Bei oraler Einnahme während eines Migräneanfalls kommt es zu einer Reduktion der AUC um etwa 30% und zu einer Verlängerung der  $t_{max}$  auf 2,8 Stunden.

Bei wiederholter Verabreichung (20 mg dreimal täglich) über 5 bis 7 Tage blieb die Pharmakokinetik von Eletriptan linear und die Kumulation war vorhersehbar. Bei wiederholter Gabe höherer Dosen (40 mg dreimal täglich oder 80 mg zweimal täglich) war die Kumulation von Eletriptan nach 7 Tagen größer als erwartet (etwa 40%).

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Eletriptan nach intravenöser Verabreichung beträgt 138 l und impliziert eine Verteilung ins Gewebe. Eletriptan zeigt nur eine mäßige Proteinbindung (etwa 85%).

#### Biotransformation

*In-vitro* Studien zeigen, dass Eletriptan primär durch das hepatische Cytochrom P-450 Enzym CYP3A4 metabolisiert wird. Dies wird auch durch die erhöhten Plasmaspiegel von Eletriptan nach gleichzeitiger Verabreichung mit Erythromycin und Ketoconazol, zwei bekannt selektiven und wirkstarken CYP3A4-Hemmern, bestätigt. *In-vitro*-Studien lassen auch eine geringe Beteiligung von CYP2D6 vermuten, obwohl klinische Studien keinen Hinweis auf einen Polymorphismus mit diesem Enzym erbrachten.

Es wurden zwei zirkulierende Hauptmetaboliten identifiziert, die signifikant zur Plasmaradioaktivität nach Gabe von C<sup>14</sup>-markiertem Eletriptan beitragen. Ein Metabolit, der durch N-Oxidation entsteht, zeigte *in-vitro* am Tiermodell keine Aktivität. Der Metabolit, der durch N-Demethylierung gebildet wird, zeigt in Untersuchungen an *in-vitro* Tiermodellen eine ähnliche Aktivität wie Eletriptan. Ein dritter Radioaktivitätsbereich im Plasma wurde nicht identifiziert, es handelt sich jedoch höchstwahrscheinlich um eine Kombination hydroxylierter Metaboliten, deren Ausscheidung auch im Harn und in den Fäzes beobachtet wurde.

Die Plasmakonzentration des N-demethylierten Metaboliten beträgt nur 10-20% jener der Muttersubstanz und dieser trägt daher wahrscheinlich nicht signifikant zur therapeutischen Wirkung von Eletriptan bei.

### Elimination

Die mittlere Gesamtplasmaclearance von Eletriptan beträgt nach intravenöser Verabreichung 36 l/h, mit einer daraus resultierenden Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Die durchschnittliche renale Clearance nach oraler Gabe beträgt etwa 3,9 l/h. Die nicht-renale Clearance beträgt etwa 90% der Gesamtclearance; dies zeigt, dass Eletriptan hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert wird.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### Geschlecht

Eine Metaanalyse klinisch-pharmakologischer Studien und eine populationskinetische Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigen, dass das Geschlecht keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Eletriptan-Plasmaspiegel hat.

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen zeigen ältere Patienten (65 bis 93 Jahre) eine leichte, statistisch nicht signifikante Verminderung der Clearance (16%), die mit einer statistisch signifikant verlängerten Halbwertszeit (von etwa 4,4 Stunden auf etwa 5,7 Stunden) einhergeht.

#### Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Eletriptan (40 mg und 80 mg) war bei jugendlichen Migränepatienten bei Einnahme zwischen Migräneanfällen ähnlich wie bei gesunden Erwachsenen.

#### Kinder (6 bis 11 Jahre)

Die Clearance von Eletriptan ist bei Kindern im Vergleich zu Jugendlichen unverändert. Allerdings ist das Verteilungsvolumen bei Kindern geringer, was bei gleicher Dosis zu höheren Plasmaspiegeln als bei Erwachsenen führt.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A oder B) stiegen sowohl die AUC (34%) als auch die Halbwertszeit statistisch signifikant an. Die  $C_{max}$  stieg leicht (18%) an. Dieser geringe Unterschied in der Exposition wird nicht als klinisch relevant angesehen.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 61 bis 89 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance 31 bis 60 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) Niereninsuffizienz wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen der Eletriptan-Pharmakokinetik oder der Plasmaproteinbindung festgestellt. Bei dieser Patientengruppe wurde eine Erhöhung der Blutdruckwerte beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten erbrachten anhand der üblichen Untersuchungen zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung für den Menschen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Glyceroltriacetat und Gelborange S FCF Aluminiumsalz (E110).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Opake PVC-/Aclar-/Aluminium-Blister: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

HDPE-Flaschen: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake PVC-/Aclar-/Aluminium-Blisterpackungen mit 2, 3, 4, 5, 6, 10, 18, 30 und 100 Tabletten. HDPE-Flaschen mit kindersicherem HDPE/PP Verschluss mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Orifarm GmbH  
Fixheider Str. 4  
51381 Leverkusen  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

RELPAK 20 mg - Filmtabletten: 1-24154-P1  
RELPAK 40 mg - Filmtabletten: 1-24155-P2

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 mg: 14.09.2020  
40 mg: 08.03.2019

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig