

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eletop 20 mg-Filmtabletten  
Eletop 40 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Eletop 20 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 23,0 mg Lactose-Monohydrat und 0,0602 mg Gelborange S Aluminiumsalz (E 110).

#### Eletop 40 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 46,0 mg Lactose-Monohydrat und 0,1204 mg Gelborange S Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

#### Eletop 20 mg-Filmtabletten

Orange, runde, nach außen gewölbte Filmtablette mit der Prägung „20“ auf einer Seite.

#### Eletop 40 mg-Filmtabletten

Orange, runde, nach außen gewölbte Filmtablette mit der Prägung „40“ auf einer Seite

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Eletop soll so früh wie möglich nach dem Beginn von Migränekopfschmerzen eingenommen werden, ist aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt während eines Migräneanfalls wirksam.

Da nicht nachgewiesen wurde, dass Eletriptan bei Einnahme während der Auraphase Migränekopfschmerzen verhindern kann, soll Eletop nur während der Kopfschmerzphase einer Migräne angewendet werden.

Eletop ist nicht zur prophylaktischen Einnahme bestimmt.

### Erwachsene (18 bis 65 Jahre)

Die empfohlene Initialdosis beträgt 40 mg Eletriptan.

*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, darf diese frühestens zwei Stunden nach der ersten Dosis eingenommen werden.

*Bei Nichtansprechen:* Wenn ein Patient nicht innerhalb von zwei Stunden auf die erste Dosis anspricht, darf 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-mal 40 mg) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Eine weitere Dosis von 80 mg darf 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 Eletop bei älteren Patienten wird daher nicht empfohlen.

### Kinder und Jugendliche

#### *Jugendliche (12 bis 17 Jahre)*

Die Wirksamkeit von Eletriptan 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 Wirksamkeit von Eletriptan bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ist 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 Eletriptan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht wurde, ist die Anwendung bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die blutdrucksteigernden Effekte von Eletriptan 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 soll nicht mehr als 40 mg betragen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist Eletriptan kontraindiziert.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit Wasser einzunehmen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie
- nachgewiesene koronare 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
- signifikante Arrhythmien oder Herzinsuffizienz
- periphere Gefäßerkrankung
- Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacke (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)
- gleichzeitige Anwendung anderer 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan

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

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

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

Eletriptan darf nicht zur Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen verwendet werden, d.h. Kopfschmerzen, die auf möglicherweise schweren Grunderkrankungen (Schlaganfall, Aneurysmaruptur) beruhen, bei denen eine zerebrovaskuläre 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, ist keine weitere Dosis einzunehmen und eine entsprechende Abklärung durchzuführen.

##### Patienten mit Herzschwäche

Eletriptan ist Patienten, bei denen eine Herzkrankheit nicht ausgeschlossen werden kann, oder 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 zu verordnen. 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 Eletriptan 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 bis 17 mmHg (normal 3 mmHg) und der maximale diastolische Blutdruckanstieg 14 bis 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.

#### Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz

Eine längerfristige Anwendung jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann dieselben verstärken. Sollten Patienten dies feststellen oder vermuten, dann ist ärztlicher Rat einzuholen und die Behandlung abzubrechen. Eine Diagnose von arzneimittelinduzierten 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 Serotonin-Syndrom (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, ist der Patient angemessen zu überwachen, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosiserhöhungen oder der zusätzlichen Gabe eines anderen serotonergen Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.5).

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

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110), welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **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 ein Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eletriptan unwahrscheinlich ist: Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Hormonersatzpräparate auf Östrogen-Basis, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva und Kalziumantagonisten.

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 ( $C_{max}$ ) 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 (1.000 mg) und Ketoconazol (400 mg), zwei spezifischen und potenten CYP3A4-Hemmern, wurden signifikante Anstiege der Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) (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 soll Eletriptan 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 ist nach Anwendung eines ergotaminhaltigen Präparates eine Frist von mindestens 24 Stunden einzuhalten, bevor Eletriptan verabreicht werden kann.

#### 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 Serotonin-Syndrom*

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 Serotonin-Syndroms entsprachen (einschließlich veränderter mentaler Verfassung, vegetativer Instabilität und neuromuskulärer Störungen) (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Schwangerschaft

Es liegen für Eletriptan 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. Eletop 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 Eletop 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

Eletop hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Migräne bzw. die Behandlung mit Eletriptan 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 Eletop zur Verrichtung komplexer Aufgaben, wie etwa dem Lenken von Fahrzeugen, fähig sind.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eletriptan wurde in klinischen Studien an mehr als 5.000 Patienten verabreicht, die eine oder zwei Dosen Eletriptan 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.

##### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz von > 1% und höher als unter Placebo) wurden bei Patienten berichtet, die mit therapeutischen Dosen in klinischen Studien behandelt wurden. Die Häufigkeiten werden definiert als

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Pharyngitis, Rhinitis		Infektionen der Atemwege
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Lymphadenopathie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		abnormes Denken, Agitation, Konfusion, Depersonalisation, Euphorie, Depression, Schlaflosigkeit	emotionale Labilität
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindel, Hautkribbeln oder Fehlempfindungen, Hypertonie, Hypoästhesie, Myasthenie	Tremor, Hyperästhesie, Ataxie, Hypokinesie, Sprachstörungen, Stupor, Geschmacksstörungen	
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen, Augenschmerzen, Photophobie, Störung des Tränenflusses	Konjunktivitis

<b>Organsystem</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Vertigo	Ohrenschmerzen, Tinnitus	
<i>Herzerkrankungen</i>	Palpitation, Tachykardie		Bradykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Flushing	periphere vaskuläre Störungen	Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Engegefühl im Hals	Dyspnoe, Atemstörungen, Gähnen	Asthma, Stimmveränderung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, Nausea, trockener Mund, Dyspepsie	Diarrhoe, Glossitis	Verstopfung, Oesophagitis, Zungenödem, Aufstoßen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Hyperbilirubinämie und erhöhte AST
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Schwitzen	Hautausschlag, Pruritus	Hautstörungen, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie, Arthrose, Knochenschmerzen	Arthritis, Myopathie, Muskelzucken
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>		erhöhte Harnfrequenz, Störungen des Harntraktes, Polyurie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Brustschmerzen, Menorrhagie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Wärmegefühl, Asthenie, Brustbeschwerden (Schmerzen, Enge- oder Druckgefühl), Schüttelfrost, Schmerzen	allgemeine Befindlichkeitsstörung, Gesichtsoedeme, Durst, Ödeme, 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:* Serotonin-Syndrom, seltene Fälle von Synkopen, Schlaganfall

*Gefäßerkrankungen:* Hypertonie

*Herzerkrankungen:* Myokardischämie oder Myokardinfarkt, Koronararterienspasmus

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* wie auch bei anderen 5HT<sub>1B/1D</sub>-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

Traisengasse 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 haben abhängig vom Zustand des Patienten die üblichen unterstützenden Maßnahmen zur Anwendung zu kommen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eletriptan beträgt etwa vier Stunden, deshalb ist die Überwachung des Patienten und die allgemein unterstützende Therapie nach Überdosierung von Eletriptan für mindestens 20 Stunden bzw. solange Symptome bestehen aufrechtzuerhalten.

Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine Hämö- oder Peritonealdialyse auf die Eletriptan-Serumkonzentrationen hat.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Migränemittel, Selektive Serotonin 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten

ATC-Code: N02CC06

#### 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>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eletriptan bei der Akutbehandlung von Migräne wurde in 10 placebokontrollierten Studien mit mehr als 6.000 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 bis 77% mit einer Dosis von 80 mg, 54 bis 65% mit 40 mg, 47 bis 54% mit 20 mg und 19 bis 40% mit Placebo. Eletriptan 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.

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

In einer nicht-placebokontrollierten Pharmakokinetikstudie an Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung wurde nach einer Dosis von 80 mg Eletriptan 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 bis 30% erhöht. Bei oraler Einnahme während eines Migräneanfalles 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  $^{14}C$ -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, zeigte 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 bis 20% jener der Muttersubstanz, daher trägt dieser 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 Migränapatienten 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 an (18%). 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 Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) 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**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

### Filmüberzug

Poly(vinyl)alkohol (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Gelborange S FCF Aluminiumsalz (E 110)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Undurchsichtige PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen mit 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18, 30 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Eletop 20 mg-Filmtabletten:

Eletop 40 mg-Filmtabletten:

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2019

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.