

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

RELPA[®] 20 mg Filmtabletten
RELPA[®] 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Relpax 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 23,0 mg Lactose, 0,036 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Relpax 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 46,0 mg Lactose, 0,072 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Relpax 20 mg Filmtabletten

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

Relpax 40 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Relpax-Filmtabletten sollen möglichst früh nach Auftreten des Migränekopfschmerzes eingenommen werden. Sie sind aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt des Migräneanfalls wirksam.

Es konnte nicht gezeigt werden, dass Relpax den Migränekopfschmerz verhindert, wenn es während der Auraphase eingenommen wird. Daher sollte Relpax nur während der Kopfschmerzphase einer Migräne genommen werden.

Relpax-Filmtabletten sollen nicht prophylaktisch eingenommen werden.

Erwachsene (18 bis 65 Jahre)

Die empfohlene Initialdosis beträgt 40 mg.

– Wenn die Kopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden wieder auftreten:

Wenn nach Ansprechen der Behandlung die Migränekopfschmerzen innerhalb von 24 Stunden erneut auftreten, so kann dieses Rezidiv mit einer weiteren Dosis der gleichen Stärke erfolgreich behandelt werden. Wenn eine zweite Dosis erforderlich ist, sollte ein Abstand von mindestens 2 Stunden zur ersten Dosis eingehalten werden.

– Wenn ein Behandlungserfolg ausbleibt: Wenn ein Patient nicht innerhalb von 2 Stunden auf die erste Dosis anspricht, sollte bei demselben Anfall keine zweite Dosis eingenommen werden, weil die Wirksamkeit hierfür in klinischen Studien nicht ausreichend nachgewiesen wurde.

Klinische Studien zeigen, dass die Patienten, die während eines Anfalls nicht auf die Behandlung ansprechen, trotzdem bei einem weiteren Anfall wahrscheinlich erfolgreich behandelt werden können.

Patienten, die bei einem angemessenen Behandlungsversuch mit 40 mg keine befriedigende Wirksamkeit erzielen (z. B. kein Ansprechen bei 2 von 3 Attacken bei guter Verträglichkeit), können bei nachfolgenden Migräneanfällen erfolgreich mit 80 mg (zweimal 40 mg) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Eine zweite 80-mg-Dosis darf nicht innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden.

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

Ältere Patienten

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Eletriptan bei Patienten über 65 Jahre wurden nicht systematisch untersucht, da die Zahl solcher Patienten in klinischen Studien gering war. Die Anwendung von Relpax bei älteren Patienten wird daher nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (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 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 bis 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 Nierenfunktionsstörungen verstärkt sind (siehe Abschnitt 4.4), wird eine Anfangsdosis von 20 mg bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung empfohlen. Die Tageshöchstdosis sollte 40 mg nicht überschreiten. Relpax ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung kontraindiziert.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Relpax ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Leberfunktionseinschränkung oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung
- mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie
- nachgewiesener koronarer Herzkrankheit, einschließlich ischämischer Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie). Patienten mit Koronararterienspasmen (Prinzmetal-Angina), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzerkrankung.
- signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz
- peripheren Gefäßerkrankungen
- zerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transienten ischämischen Attacken (TIA) in der Vorgeschichte
- Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von anderen 5HT₁-Rezeptor-Agonisten mit Eletriptan

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Relpax darf nicht zusammen mit ausgeprägten CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, und Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Indinavir und Nelfinavir) angewendet werden.

Relpax sollte nur bei Vorliegen einer eindeutigen Diagnose einer Migräne angewendet werden. Relpax ist nicht indiziert zur Behandlung der hemiplegischen und ophthalmoplegischen Migräne oder der Basilarismigräne.

Relpax sollte nicht für die 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 mit vorübergehenden Symptomen, einschließlich Schmerzen und Enggeföhl in der Brust, in Verbindung gebracht werden. Diese Symptome können ausgeprägt sein und auch den Pharynx betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Falls vermutet wird, dass solche Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung hindeuten, sollte die Relpax-Behandlung abgebrochen und eine geeignete Untersuchung vorgenommen werden.

Patienten mit Herzschwäche

Relpax sollte nicht ohne vorherige Untersuchung an Patienten verabreicht werden, bei denen eine unerkannte kardiale Erkrankung wahrscheinlich ist, oder an Patienten

mit einem Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) (z. B. Patienten mit Bluthochdruck, Diabetes, Raucher oder Patienten unter einer Nikotinersatztherapie, Männer über 40 Jahren, Frauen nach der Menopause und Patienten mit ausgeprägter Familienanamnese für koronare Herzkrankheit). Bei einer kardiologischen Untersuchung kann es sein, dass nicht jeder Patient mit einer kardialen Erkrankung identifiziert wird, und in sehr seltenen Fällen traten unter der Therapie mit 5HT₁-Rezeptor-Agonisten bei Patienten ohne zugrunde liegende Herz-Kreislauf-Erkrankung schwerwiegende kardiale Ereignisse auf. Patienten mit Nachweis einer koronaren Herzkrankheit dürfen Relpax nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

5HT₁-Rezeptor-Agonisten sind mit koronaren Gefäßspasmen in Verbindung gebracht worden. In seltenen Fällen ist unter 5HT₁-Rezeptor-Agonisten über Myokardischämie oder Herzinfarkt berichtet worden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, könnten unerwünschte Wirkungen häufiger auftreten.

Im therapeutischen Dosisbereich traten bei Eletriptan-Dosierungen von 60 mg und mehr leichte und vorübergehende Blutdrucksteigerungen auf. Diese Blutdrucksteigerungen hatten jedoch im klinischen Studienprogramm keine klinischen Konsequenzen. Dieser Effekt war bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen und bei älteren Patienten wesentlich ausgeprägter. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung betrug die durchschnittlichen maximalen Anstiege der systolischen Blutdruckwerte 14 bis 17 mmHg (normal: 3 mmHg) und der diastolischen Blutdruckwerte 14 bis 21 mmHg (normal: 4 mmHg). Bei älteren Patienten betrug der durchschnittliche maximale Anstieg des systolischen Blutdrucks 23 mmHg, verglichen mit 13 mmHg bei jüngeren Erwachsenen (Placebo: 8 mmHg). Nach Markteinführung wurden auch bei Patienten unter 20 mg oder 40 mg Eletriptan Blutdruckerhöhungen berichtet sowie bei Patienten, die weder niereninsuffizient noch älter waren.

Arzneimittelinduzierter Dauerkopfschmerz

Der übermäßige Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn dies eintritt oder vermutet wird, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Verdacht auf die Diagnose eines arzneimittelinduzierten Dauerkopfschmerzes besteht bei Patienten, die häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben, trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Kopfschmerzmitteln.

Serotonin-Syndrom

Nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (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, 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 Relpax nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält auch Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Relpax 20 mg und 40 mg enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Eletriptan

In den klinischen Hauptstudien mit Eletriptan wurden keine Anzeichen einer Interaktion mit Betablockern, trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Flunarizin berichtet, jedoch sind keine Daten aus formalen klinischen Interaktionsstudien mit diesen Arzneimitteln verfügbar (außer mit Propranolol, siehe unten).

Nach populationskinetischen Analysen klinischer Studien haben die folgenden Arzneimittel wahrscheinlich keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eletriptan: Betablocker, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Hormonersatzpräparate auf Östrogenbasis, Östrogen enthaltende orale Kontrazeptiva und Calciumantagonisten.

Eletriptan ist kein Substrat der Monoaminoxidase (MAO). Daher sind Wechselwirkungen zwischen Eletriptan und MAO-Hemmern nicht zu erwarten. Deshalb wurde auch keine formale Interaktionsstudie durchgeführt.

In klinischen Studien mit Propranolol (160 mg), Verapamil (480 mg) und Fluconazol (100 mg) stieg die Maximalkonzentration C_{max} von Eletriptan auf das 1,1-Fache, 2,2-Fache bzw. 1,4-Fache. Die AUC von Eletriptan stieg auf das 1,3-Fache, 2,7-Fache bzw. 2,0-Fache. Diese Effekte sind nicht als klinisch relevant anzusehen, da sie im Vergleich mit der alleinigen Anwendung von Eletriptan nicht mit Blutdruckanstiegen oder unerwünschten Wirkungen verbunden waren.

In klinischen Studien mit Erythromycin (1 000 mg) und Ketoconazol (400 mg), spezifischen und starken Inhibitoren von CYP3A4, wurden signifikante Anstiege der Eletriptan-C_{max} (2- und 2,7-fach) und der AUC (3,6- und 5,9-fach) beobachtet. Dies war verbunden mit einer Verlängerung der Eletriptan-Halbwertszeit t_{1/2} von 4,6 auf 7,1 Stunden zusammen mit Erythromycin und von 4,8 auf 8,3 Stunden zusammen mit Ketoconazol (siehe Abschnitt 5.2). Relpax darf deshalb nicht zusammen mit ausgeprägten CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ketoconazol,

z. B. Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, und Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Indinavir und Nelfinavir) angewendet werden.

In klinischen Studien mit einem oral verabreichten Kombinationspräparat aus Koffein und Ergotamin, das 1 und 2 Stunden nach Eletriptan gegeben wurde, traten geringe zusätzliche Blutdruckerhöhungen auf, die aufgrund der Pharmakologie der beiden Präparate vorhersehbar sind. Deshalb wird empfohlen, Arzneimittel, die Ergotamin oder Ergotaminanaloga (z. B. Dihydroergotamin) enthalten, nicht innerhalb von 24 Stunden nach Eletriptan-Einnahme zu verabreichen. In gleicher Weise sollte nach Anwendung eines Ergotamin-haltigen Präparates eine Frist von mindestens 24 Stunden eingehalten werden, bevor Eletriptan verabreicht wird.

Einfluss 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) zur Hemmung oder Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen einschließlich CYP3A4 arzneimittelmetabolisierender Enzyme führen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Eletriptan klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen verursacht, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)/ Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) und Serotonin-Syndrom:

Nach Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (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 gibt keine klinischen Daten zur Einnahme von Relpax während der Schwangerschaft. Bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fötaler Entwicklung, Geburtsvorgang oder der postnatalen Entwicklung ergaben die tierexperimentellen Studien keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen. In der Schwangerschaft sollte Relpax nur bei eindeutigem Bedarf eingesetzt werden.

Stillzeit

Eletriptan tritt in die Muttermilch über. In einer Studie mit 8 Frauen, die eine Einzeldosis von 80 mg erhielten, betrug die Gesamtmenge des Eletriptan über 24 Stunden hinweg in der Milch durchschnittlich 0,02 % der Dosis. Trotzdem sollte die Verabreichung von Relpax an stillende Mütter mit Vorsicht erfolgen. Die Exposition des Säuglings kann durch eine Unterbrechung des Stillens für 24 Stunden nach Einnahme minimiert 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 oder die Behandlung mit Relpax kann bei manchen Patienten zu Müdigkeit oder Schwindel führen. Patienten sollten angehalten werden, sorgfältig zu prüfen, ob sie während der Migräneattacken und nach der Anwendung von Relpax fähig zur Durchführung komplizierter Aufgaben, wie z. B. zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Relpax wurde in klinischen Studien an mehr als 5.000 Patienten verabreicht, die einmal oder zweimal Dosen von 20, 40 oder 80 mg einnahmen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwächegefühl, Müdigkeit, Übelkeit und Benommenheit. In randomisierten klinischen Studien mit Dosierungen von 20, 40

und 80 mg ist eine Tendenz zur Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen gezeigt worden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ und häufiger als unter Placebo) wurden von Patienten in klinischen Studien bei Behandlung mit therapeutischen Dosen berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit aufgelistet (häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle

Die üblichen Nebenwirkungen von Relpax sind typische Nebenwirkungen für die Klasse der 5HT₁-Rezeptor-Agonisten.

In der breiten Anwendung nach Zulassung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems: allergische Reaktionen mit teilweise schwerwiegender Ausprägung, einschließlich Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems: Serotonin-Syndrom, seltene Fälle von Synkopen, Schlaganfall

Gefäßkrankungen: Hypertonie
Herzerkrankungen: Myokardischämie oder Myokardinfarkt, Koronararterienspasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Wie bei einigen anderen 5HT_{1B}/5HT_{1D}-Agonisten wurden seltene Fälle von ischämischer Kolitis berichtet. Über Erbrechen wurde ebenfalls berichtet.

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-

Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis, Rhinitis		Atemwegsinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		gestörtes Denkvermögen, Agitiertheit, Verwirrung, Depersonalisation, Euphorie, Depression, Schlaflosigkeit	emotionale Labilität
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Benommenheit, Kribbeln oder abnorme Empfindungen, erhöhter Muskeltonus, Hypästhesie, Myasthenie	Tremor, Hyperästhesie, Ataxie, Hypokinesie, Sprachstörungen, Stupor, Geschmacksstörungen	
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Augenschmerzen, Photophobie, Störungen der Tränensekretion	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Ohrenschmerzen, Tinnitus	
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie		Bradykardie
Gefäßkrankungen	Flush	periphere Durchblutungsstörungen	Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Engegefühl im Hals	Dyspnoe, Atemwegserkrankungen, Gähnen	Asthmaanfälle, Veränderungen der Stimme
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie	Diarrhö, Glossitis	Obstipation, Ösophagitis, Zungenödem, Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie, erhöhte AST-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Exanthem, Pruritus	Hauterkrankungen, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen, Myalgie	Arthralgie, Arthrose, Knochenschmerzen	Arthritis, Myopathie, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		gesteigerte Miktionsfrequenz, Harnwegserkrankungen, Polyurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Schmerzen in der Brust, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hitzegefühl, Schwächegefühl, Beschwerden im Brustbereich (Schmerz, Enge- und Druckgefühl), Frösteln, Schmerzen	Unwohlsein, Gesichtssödeme, Durst, Ödeme, periphere Ödeme	

Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Einnahme von Einzeldosen von 120 mg wurde ohne signifikante Nebenwirkungen vertragen. Jedoch könnten gemäß den pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse Blutdrucksteigerungen oder andere, schwerwiegendere kardiovaskuläre Symptome nach Überdosierung auftreten.

In Fällen von Überdosierungen sollten übliche supportive Maßnahmen, abhängig vom Zustand des Patienten, zur Anwendung kommen. Die Eliminationshalbwertszeit von Eletriptan beträgt etwa 4 Stunden, deshalb sollte die Überwachung des Patienten und die allgemeine supportive Therapie nach Überdosierung von Eletriptan für mindestens 20 Stunden, oder solange Symptome persistieren, aufrechterhalten werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁)-Rezeptor-Agonisten
ATC-Code: N02CC06

Wirkmechanismus

Eletriptan ist ein selektiver Agonist an vasculären 5-HT_{1B}-Rezeptoren und an neuronalen 5-HT_{1D}-Rezeptoren. Eletriptan zeigt außerdem hohe Affinität zu 5-HT_{1F}-Rezeptoren, was zu seiner Wirksamkeit bei Migräne beitragen könnte. Eletriptan hat eine mäßige Affinität zu humanen rekombinanten 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} und 5-HT₇-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Relpax bei der Akutbehandlung von Migräneanfällen wurde in 10 placebokontrollierten Studien mit mehr als 6.000 beteiligten Patienten (alle Behandlungsgruppen) untersucht, die Relpax in Dosen von 20 mg bis 80 mg erhielten. Kopfschmerzbesserung trat schon 30 Minuten nach oraler Verabreichung auf. Die Ansprechraten der Kopfschmerzsymptomatik (d. h. Besserung von mäßigem oder schwerem Kopfschmerz zu leichtem Schmerz oder Schmerzfreiheit) 2 Stunden nach Verabreichung betragen 59 bis 77 % (80 mg), 54 bis 65 % (40 mg), 47 bis 54 % (20 mg) bzw. 19 bis 40 % (Placebo). Relpax war auch wirksam bei der Behandlung migräneassoziierter Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie.

Die Empfehlung zur Dosisstratifikation auf 80 mg leitet sich aus offenen Langzeitstudien und einer kurzen Doppelblindstudie ab, bei der lediglich eine Tendenz zu statistischer Signifikanz festgestellt werden konnte.

Relpax bleibt wirksam bei perimenstrueller Migräne. Es wurde nicht gezeigt, dass die Einnahme von Relpax während der Aura-Phase den Migränekopfschmerz verhindern kann; deshalb sollte Relpax nur während der

Kopfschmerzphase des Migräneanfalls eingenommen werden.

In einer nicht placebokontrollierten Pharmakokinetikstudie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden größere Blutdruckerhöhungen nach einer 80-mg-Dosis von Relpax beobachtet als bei Probanden (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann nicht durch pharmakokinetische Veränderungen erklärt werden und kann deshalb das Ergebnis einer spezifischen pharmakodynamischen Reaktion auf Eletriptan bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sein.

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 1,5 Stunden. Über die gesamte klinische Dosisbreite von 20 mg bis 80 mg konnte eine lineare Pharmakokinetik nachgewiesen werden.

Die AUC- und C_{max}-Werte von Eletriptan sind nach oraler Einnahme zusammen mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit um etwa 20 bis 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 Akkumulation entsprach den Erwartungen. Bei wiederholter Gabe höherer Dosen (40 mg dreimal täglich oder 80 mg zweimal täglich) war die Akkumulation von Eletriptan nach 7 Tagen größer als erwartet (etwa 40 %).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Eletriptan nach intravenöser Verabreichung beträgt 138 l und deutet auf eine Verteilung ins Gewebe hin. Die Proteinbindung von Eletriptan ist nur mäßig (etwa 85 %).

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigen, dass Eletriptan hauptsächlich durch das hepatische Cytochrom-P-450-Enzym CYP3A4 metabolisiert wird. Dieser Befund wird untermauert durch erhöhte Eletriptan-Plasmaspiegel nach gleichzeitiger Verabreichung von Erythromycin und Ketoconazol, bekanntermaßen selektiven und potenten CYP3A4-Inhibitoren. *In-vitro*-Studien deuten auf eine geringe Beteiligung von CYP2D6 hin, obwohl klinische Studien keinerlei Hinweise auf eine Polymorphie mit diesem Enzym geben.

Zwei Hauptmetaboliten wurden identifiziert, die signifikant zur Plasmaradioaktivität nach Gabe von C¹⁴-markiertem Eletriptan beitragen. Ein Metabolit, der durch N-Oxidation entsteht, zeigte keine Aktivität in *In-vitro*-Tiermodellen. Ein Metabolit, der durch N-De-methylierung gebildet wird, hat ähnliche Aktivität wie Eletriptan in *In-vitro*-Tiermodellen. Eine dritte Radioaktivitätsquelle im Plasma wurde nicht formell identifiziert, doch ist es am wahrscheinlichsten, dass es sich um eine Mischung hydroxylierter Metaboliten

handelt, deren Ausscheidung auch im Urin und in den Fäzes beobachtet wurde.

Die Plasmakonzentration des N-demethylierten Metaboliten beträgt nur 10 bis 20 % derjenigen der unveränderten Substanz und trägt daher wahrscheinlich nicht signifikant zur therapeutischen Wirkung von Eletriptan bei.

Elimination

Die durchschnittliche Plasmaclearance 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) bei jugendlichen Migränpatienten, zwischen Migräneanfällen eingenommen, war ähnlich wie bei gesunden Erwachsenen.

Kinder (6 bis 11 Jahre)

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Probanden 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 Niereninsuffizienz

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 gefunden. Bei dieser Gruppe wurden Blutdruckerhöhungen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten ergeben keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Men-

schen. Basis hierfür sind die üblichen Untersuchungen zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Triacetin und Gelborange-S-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

Opake PVC-Aclar-Aluminium-Blisterpackungen mit 3 [N 1] oder 6 [N 2] Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Viatrix Pharma GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMERN

51508.00.00
51508.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
12. November 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
23. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt