

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eletriptan Bluefish 20 mg Filmtabletten

Eletriptan Bluefish 40 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Eletriptan Bluefish 20 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

*Eletriptan Bluefish 40 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Eletriptan Bluefish 20 mg Filmtabletten*

Orange, runde, konvex geformte Filmtabletten, glatt auf der einen Seite und mit der Prägung „20“ auf der anderen Seite, ca. 6 mm im Durchmesser.

*Eletriptan Bluefish 40 mg Filmtabletten*

Orange, runde, konvex geformte Filmtabletten, glatt auf der einen Seite und mit der Prägung „40“ auf der anderen Seite, ca. 8 mm im Durchmesser.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Eletriptan Filmtabletten sollen möglichst früh nach Auftreten des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, sie sind aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt des Migräneanfalls wirksam.

Es gibt keinen Hinweis, dass Eletriptan den Migränekopfschmerz verhindert, wenn es während der Auraphase eingenommen wird. Daher sollte Eletriptan nur während der Kopfschmerzphase einer Migräne genommen werden.

Eletriptan 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 dieser Rückfall 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 folgenden Anfall wahrscheinlich erfolgreich behandelt werden können.

Patienten, die bei einem angemessenen Behandlungsversuch mit 40 mg keine befriedigende Wirkung 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 Jahren wurden nicht systematisch untersucht, da die Zahl solcher Patienten in klinischen Studien gering war. Die Anwendung von Eletriptan 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. Die zurzeit vorliegenden 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 sind nicht erwiesen. Die zurzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Eletriptan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist die Anwendung bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Da die blutdrucksteigernden Effekte von Eletriptan bei Nierenfunktionsstörungen verstärkt sind (siehe Abschnitt 4.4), wird eine Anfangsdosis von 20 mg bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen. Die Tageshöchstdosis sollte 40 mg nicht überschreiten. Eletriptan ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Eletriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung
- mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie
- nachgewiesener koronarer Herzkrankheit, einschließlich ischämischen Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie), Patienten mit Koronararterienspasmen, objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzerkrankung oder Prinzmetal-Angina
- 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 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten mit Eletriptan

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

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

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

Eletriptan sollte nicht für die Behandlung „atypischer“ Kopfschmerzen angewendet 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 Engegefühl in der Brust, in Verbindung gebracht werden. Diese Symptome können ausgeprägt sein und auch den Pharynx (Halsbereich) betreffen (siehe Abschnitt 4.8). Falls vermutet wird, dass solche Symptome

auf eine ischämische Herzerkrankung hindeuten, sollte die Eletriptan-Behandlung abgebrochen und eine geeignete Untersuchung vorgenommen werden.

#### *Patienten mit Herzschwäche*

Eletriptan sollte nicht ohne vorherige Untersuchung bei Patienten angewendet werden, bei denen eine nicht diagnostizierte 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 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten bei Patienten ohne zugrundeliegende Herz-Kreislauf-Erkrankung schwerwiegende kardiale Ereignisse auf. Patienten bei denen eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen wurde darf Eletriptan nicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.3). 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten sind mit koronaren Gefäßspasmen in Verbindung gebracht worden. In seltenen Fällen ist unter 5-HT<sub>1</sub>-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 höher) leichte und vorübergehende Blutdruckerhöhungen auf. Diese Blutdruckerhöhungen hatten jedoch im klinischen Studienprogramm keine klinischen Konsequenzen. Dieser Effekt war bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion und bei älteren Patienten wesentlich ausgeprägter. Bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion betragen 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 wurde auch bei Patienten bei Eletriptandosen unter 20 mg oder 40 mg über 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 dieser Fall eintritt oder angenommen wird, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Der 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 das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (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, sollte der Patient angemessen überwacht werden, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosiserhöhungen oder der zusätzlichen Gabe eines anderen serotonergen Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Eletriptan Bluefish enthält Lactose**

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

**Eletriptan Bluefish enthält Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110),**

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

**Eletriptan Bluefish enthält Natrium.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 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 Blutdruckerhöhungen 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). Eletriptan darf deshalb nicht zusammen mit ausgeprägten CYP3A4-Hemmern, wie z. B. Ketoconazol, 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 aber 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, die 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**

Für Eletriptan liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkung bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/ fötaler Entwicklung, Geburtsvorgang oder der postnatalen Entwicklung hin. Eletriptan sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit eingesetzt werden.

### **Stillzeit**

Eletriptan geht in die Muttermilch über. In einer Studie mit acht Frauen, die eine Einzeldosis von 80 mg erhielten, betrug die Gesamtmenge des Eletriptan in der Milch dieser Gruppe über 24 Stunden hinweg durchschnittlich 0,02 % der Dosis. Trotzdem ist Vorsicht geboten, falls die Anwendung von Eletriptan bei stillenden Müttern in Betracht gezogen wird. Die Exposition des Säuglings kann minimiert werden indem für 24 Stunden nach der Einnahme das Stillen vermieden wird.

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

Eletriptan hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Migräne oder die Behandlung mit Eletriptan 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 Eletriptan fähig zur Durchführung komplizierter Aufgaben sind, wie z. B. zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eletriptan 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  $< 1/1.000$ ).

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	Ohrenscherzen, Tinnitus	
Herzkrankungen	Palpitationen, Tachykardie		Bradykardie
Gefäßerkrankungen	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	Diarrhoe, 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	

Die üblichen Nebenwirkungen von Eletriptan sind typische Nebenwirkungen für die Klasse der 5-HT<sub>1</sub>-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
- Gefäßerkrankungen: Hypertonie
- Herzerkrankungen: Myokardischämie oder Myokardinfarkt, Koronararterienspasmus
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Wie bei einigen anderen 5-HT<sub>1B</sub>-/5-HT<sub>1D</sub>-Agonisten wurden seltene Fälle von ischämischer Kolitis berichtet. Über Erbrechen wurde ebenfalls berichtet.

#### **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-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://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 einer Überdosierung auftreten.

In Fällen von Überdosierungen sollten übliche unterstützende 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 unterstützende Therapie nach Überdosierung von Eletriptan für mindestens 20 Stunden, oder solange die Symptome anhalten, aufrechterhalten werden.



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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten  
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 eine hohe Affinität zu 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren, was zu seiner Wirksamkeit bei Migräne beitragen könnte. Eletriptan hat eine mäßige 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 Migräneanfällen wurde in 10 placebokontrollierten Studien mit mehr als 6.000 beteiligten Patienten (alle Behandlungsgruppen) untersucht, die Eletriptan in Dosen von 20 mg bis 80 mg erhielten. Kopfschmerzbesserung trat ab 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 betrugen 59 bis 77 % (80 mg), 54 bis 65 % (40 mg), 47 bis 54 % (20 mg) bzw. 19 bis 40 % (Placebo). Eletriptan war auch wirksam bei der Behandlung migräneassoziierter Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Photophobie und Phonophobie.

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

Eletriptan bleibt wirksam bei perimenstrueller Migräne. Es wurde nicht gezeigt, dass die Einnahme von Eletriptan während der Auraphase den Migränekopfschmerz verhindern kann; deshalb sollte Eletriptan 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 Eletriptan 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>-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 beträgt nach intravenöser Verabreichung beträgt 138 L, dies 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, die bekanntermaßen selektive und potente CYP3A4-Inhibitoren sind. *In-vitro*-Studien deuten auf eine geringe Beteiligung von CYP2D6 hin, obwohl klinische Studien keinerlei Hinweise auf eine Polymorphie bei diesem Enzym geben.

Zwei Hauptmetaboliten wurden identifiziert, die signifikant zur Plasmaradioaktivität nach Gabe von  $C^{14}$ -markiertem Eletriptan beitragen. Ein Metabolit, der durch N-Oxidation entsteht, zeigte keine Aktivität in *In-vitro*-Tiermodellen. Ein Metabolit, der durch N-Demethylierung 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 Reduzierung 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 Migränapatienten, 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 Dosierung 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**

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität 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 (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry Orange 85F530100 bestehend aus: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

*Eletriptan Bluefish 20 mg Filmtabletten*

Opake PVC/PCTFE/Aluminium Blisterpackungen mit 1, 2, 3, 4, 6, 10 und 18 Filmtabletten.

*Eletriptan Bluefish 40 mg Filmtabletten*

Opake PVC/PCTFE/Aluminium Blisterpackungen mit 1, 2, 3, 4, 6, 10, 18 und 20 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**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

10028 Stockholm

Schweden

Mitvertreiber:

Bluefish Pharma GmbH

Im Leuschnerpark 4

64347 Griesheim

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

*Eletriptan Bluefish 20 mg Filmtabletten:* 2201923.00.00

*Eletriptan Bluefish 40 mg Filmtabletten:* 2201924.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juni 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juni 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig