

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Frovatriptan Sandoz 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällystetty tabletti sisältää frovatriptaanisuksinaattimonohydraattia, joka vastaa 2,5 mg frovatriptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää laktoosia noin 107 mg. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, molemmilta puolilta sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ennako-oireisen tai oireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuutti hoito. Frovatriptan Sandoz on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Frovatriptaani otetaan mahdollisimman pian migreenikohtauksen alkamisen jälkeen, mutta se tehoaa myös myöhemmin otettuna.

Frovatriptaania ei saa käyttää profylaktisesti.

Jos ensimmäinen frovatriptaaniannos ei tehoa, samaan kohtaukseen ei pidä ottaa toista annosta, koska siitä ei ole osoitettu olevan hyötyä.

Frovatriptaania voidaan käyttää myöhempien migreenikohtausten yhteydessä.

Aikuiset (18–65-vuotiaat)

Frovatriptaanin suositusannos on 2,5 mg.

Jos migreeni uusiutuu lievittyttyään aluksi, potilas voi ottaa toisen annoksen, mikäli ensimmäisen annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 2 tuntia.

Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää kahta 2,5 mg tablettia 24 tunnin sisällä.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Frovatriptaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tästä syystä sen käyttöä kyseisessä ikäryhmässä ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Frovatriptaanista on vain rajallisesti tietoja yli 65-vuotiaiden osalta. Tästä syystä sen käyttöä kyseisessä ikäryhmässä ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Frovatriptaani on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit nielläään kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Jos potilaalla on ollut aiemmin sydäninfarkti, iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimoiden kouristelu (esim. Prinzmetalin angina), ääreisverisuonten sairaus tai jos potilaalla on ollut iskeemisen sydänsairauden oireita.
- Keskivaikea tai vaikea hypertensio, hoitamaton lievä hypertensio.
- Aiempi aivoverisuonitapahtuma (CVA) tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C).
- Frovatriptaanin samanaikainen anto ergotamiinin tai sen johdosten kanssa (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-hydroksitryptamiini (5-HT₁) reseptoriagonistien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Frovatriptaania saa käyttää vain potilailla, joiden migreenidiagnoosi on selvästi vahvistettu.

Frovatriptaania ei ole tarkoitettu hemiplegisen, basilaarisen tai oftalmoplegisen migreenin hoitoon.

Kuten muidenkin migreenikohtausten hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteydessä, on välttämätöntä sulkea pois muut, mahdollisesti vakavat neurologiset syyt ennen kuin päänsärkyä hoidetaan tapauksissa, jolloin migreeniä ei ole ennen diagnosoitu tai migreenin oireet ovat epätyypilliset. On otettava huomioon, että tiettyjen aivoverisuonitapahtumien riski migreenipotilailla on suurentunut (esimerkiksi CVA tai TIA).

Frovatriptaanin turvallisuutta ja tehokkuutta migreenikohtauksen ennakko-oirevaiheessa käytettynä, ennen päänsärkyvaihetta, ei ole todettu.

Frovatriptaania tai muitakaan 5-HT₁-reseptoriagonisteja ei saa antaa potilaille, jotka kuuluvat sepelvaltimotaudin (CAD) riskiryhmään, kuten runsaasti tupakoivat potilaat sekä potilaat, jotka käyttävät nikotiinikorvaushoitoa ja joiden sydämen ja verisuoniston tilaa ei ole arvioitu (ks. kohta 4.3). Vaihdevuosi-ikäisiin naisiin ja yli 40-vuotiaisiin miehiin, joilla on nämä riskitekijät, on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Näillä arvioinneilla ei kuitenkaan välttämättä havaita kaikkia potilaita, joilla on sydänsairaus, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa 5-HT₁-reseptoriagonistien antaminen on aiheuttanut vakavia sydäntapahtumia potilailla, joilla ei ole entuudestaan sydän- tai verisuonitautia.

Frovatriptaanin antamiseen voi liittyä ohimeneviä oireita kuten rintakipua ja puristavaa tunnetta. Nämä oireet voivat olla voimakkaita ja ulottua kaulaan saakka (ks. kohta 4.8).

Jos näiden oireiden epäillään liittyvän iskeemiseen sydänsairauteen, frovatriptaania ei saa antaa enempää ja potilaan tila on arvioitava uudelleen.

Potilaalle tulee kertoa yliherkkyyksireaktion varhaisista merkeistä ja oireista mukaan lukien iho-oireet, angioedeema ja anafylaksia (ks. kohta 4.8). Vakavissa allergia/yliherkkyyksireaktiotapauksissa frovatriptaanin käyttö tulee lopettaa välittömästi ja sitä ei tule antaa potilaalle uudestaan.

Frovatriptaanin antamisen jälkeen on suositeltavaa odottaa 24 tuntia ennen ergotamiinityypin lääkkeen antamista. Jos potilas on saanut ergotamiinia sisältävää lääkettä, frovatriptaania ei saa antaa 24 tuntiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Liian usein tapahtuvassa käytössä (toistuva käyttö useina peräkkäisinä päivinä, valmisteen väärinkäyttöä vastaavalla tavalla) lääkeaine voi kumuloitua ja lisätä haittavaikutuksia. Minkä tahansa päänsäryn hoitoon käytettävän kipulääkkeen pitkittynyt käyttö voi pahentaa niitä. Jos tällainen tilanne tulee ilmi, tai sitä epäillään, tulee antaa lääkeneuvontaa ja hoito tulee lopettaa. Särkylääkepäänsäryn mahdollisuus tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on usein toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä huolimatta päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä (tai siitä johtuen)

Frovatriptaanin suositusannosta ei pidä ylittää.

Haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä käytettäessä triptaaneja (5-HT agonisteja) samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisen käytön vasta-aiheet

Ergotamiini ja sen johdannaiset (metysergidi mukaan luettuna) ja muut 5-HT₁-agonistit:

Samanaikainen käyttö saman migreenikohtauksen hoitoon voimistaa vasospastista vaikutusta ja lisää siten hypertension ja sepelvaltimosupistuksen riskiä (ks. kohta 4.3).

Vaikutukset voivat olla additiivisia. Ergotamiinityypisten valmisteiden antamisen jälkeen on suositeltavaa odottaa ainakin 24 tuntia ennen frovatriptaanin antamista. Käänteisesti, frovatriptaanin antamisen jälkeen on suositeltavaa odottaa 24 tuntia ennen ergotamiinityypin valmisteen antamista (ks. kohta 4.4).

Ei-suositeltava samanaikainen käyttö:

Monoamiinioksidaasin estäjät

Vaikka frovatriptaani ei ole MAO-A:n substraatti, mahdollista serotoniinioireyhtymän tai hypertension riskiä ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini)

Mahdollinen hypertension, sepelvaltimosupistuman tai serotoniinioireyhtymän riski.

Tämä oireyhtymä voidaan estää noudattamalla tarkasti suositeltua annostusta.

Metyyliergometriini

Hypertension ja sepelvaltimosupistuman riski.

Fluvoksamiini

Fluvoksamiini on tehokas sytokromi CYP1A2:n inhibiittori ja sen on osoitettu kohottavan veren frovatriptaaniipitoisuutta 27 - 49 %:lla.

Ehkäisytabletit

Ehkäisytabletteja käyttävillä naisilla todetut frovatriptaaniipitoisuudet olivat 30 % korkeammat kuin naisilla, jotka eivät käyttäneet näitä valmisteita. Haittavaikutusten esiintyvyydessä ei raportoitu lisääntymistä.

Hypericum perforatum (mäkikuisma) (suun kautta)

Kuten muidenkin triptaanien käytön yhteydessä, saattaa serotoniinireseptoriryhmän esiintymisen riski kasvaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Frovatriptaanin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu ihmisellä.

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdolliset riskit ihmiselle eivät ole tiedossa. Frovatriptaania ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Frovatriptaanin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Frovatriptaani ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotan maitoon, ja suurin pitoisuus maidossa on nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen veressä. Vaikka ei tiedetä, erittyvätkö frovatriptaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon, rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi frovatriptaania ei tule antaa imettäville naisille, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Mikäli lääkitys on välttämätöntä, imettämistä tulee välttää 24 tunnin ajan lääkkeen annon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu.

Migreeni tai frovatriptaanihoito voi aiheuttaa uneliaisuutta.

Potilaiden tulee arvioida kykynsä suorittaa monimutkaisia tehtäviä, kuten autolla ajo, sekä migreenikohtauksen aikana että otettuaan frovatriptaania.

4.8 Haittavaikutukset

Frovatriptaania on annettu yli 2700 potilaalle suositellulla 2,5 mg:n annoksella, ja tavallisimmat haittavaikutukset (< 10 %) olivat huimaus, väsymys, parestesia, päänsärky ja vaskulaarinen punoitus. Kliinisten tutkimusten yhteydessä raportoidut frovatriptaanin haittavaikutukset olivat ohimeneviä, yleensä lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät itsestään.

Osa raportoiduista haittavaikutuksista voivat olla itse migreenin oireita.

Alla olevassa taulukossa esitellään kaikki haittavaikutukset, joilla katsotaan olevan yhteys frovatriptaani 2,5 mg -hoitoon ja joita esiintyi useammin kuin lumelääkettä käytettäessä neljässä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Haittavaikutukset on listattu alenevassa esiintymisjärjestyksessä elinjärjestelmittäin. Markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on merkitty tähdellä (*).

Haittavaikutukset on listattu MedDRA:n yleisyyssuokituksen mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysreaktiot* (kuten ihoreaktiot, angioedeema ja anafylaksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen	Hypoglykemia	
Psyykkiset häiriöt		Ahdistus, unettomuus, sekavuus, hermostuneisuus, agitaatio, masennus, depersonalisaatio	Epänormaalit unet, persoonallisuushäiriö	
Hermosto	Heitehuimaus, parestesia, päänsärky, uneliaisuus, tuntohäiriö, tuntoaistin heikentyminen	Makuhäiriöt, tremor, keskittymiskyvyn häiriöt, letargia, hyperestesia, sedaatio, huimaus, tahattomat, lihassupistukset	Amnesia, hypertonia, hypotonia, hyporefleksia, liikehäiriöt	
Silmät	Näköhäiriöt	Silmäkipu, silmä-ärsytys, fotofobia	Yösokeus	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus, korvakipu	Epämukava tunne korvassa, korvasairaus, korvan kutina, hyperakusia	
Sydän		Palpitaatio, takykardia	Bradykardia	Sydäninfarkti*, sepelvaltimoiden spasmit*
Verisuonisto	Punastuminen	Perifeerinen kylmyys, hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Ahtauden tunne nielussa	Nuha, sivuontelotulehdus, kurkun ja kurkunkäänkipu	Nenäverenvuoto, hikka, hyperventilaatio, hengitysvaikeus, nielun ärsytys	
Ruoansulatuselimi-	Pahoinvointi, suun kuivuminen, ylävatsavaivat, vatsakipu	Ripuli, nielemishäiriöt, ilmavaivat, mahavaivat, mahan turvotus	Ummetus, röyhtäily, gastroesofageaalinen refluktiauti, ärtynyt	

			paksusuoli, huulirakkula, huulikipu, esofagospasmi, suun limakalvojen rakkulat, peptinen haava, sylkirauhaskipu, suutulehdus, hammassärky	
Iho ja ihonalainen kudos	Hikoilun lisääntyminen	Kutina	Eryteema, piloerektio, purppura, nokkosihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		muskuloskeletaali nen jäykkyys, muskuloskeletaali nen kipu, raajakipu, selkäkipu, nivelkipu		
Munuaiset ja virtsatiet		tiheä virtsaamisen tarve, polyuria	Nokturia, munuaiskipu	
Sukupuolielime t ja rinnat			Rintojen arkuus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, epämukava tunne rintakehän alueella	Rintakehän kipu, kuumeus, lämpötilojen sietokyvyn muutokset, kipu, astenia, jano, hidasliikkeisyys, lisääntynyt energisyys, huonovointisuus	Kuume	
Tutkimukset			Veren bilirubiiniarvojen nousu, kalsiumarvojen lasku, poikkeamat virtsatutkimuksiss a	
Vammat ja myrkytykset			Purema	

Kahdessa avoimessa, pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset eivät poikenneet yllämainituista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Frovatriptaani-tablettien yliannostuksesta on olemassa rajoitetusti tietoa. Suurin suun kautta mies- ja naispuolisille migreenipotilaille annettu frovatriptaaniannos oli 40 mg (16-kertainen suositeltavaan 2,5 mg:n kliiniseen annokseen verrattuna), ja suurin yksittäinen terveille miehille annettu annos oli 100 mg (40-kertainen suositeltavaan kliiniseen annokseen verrattuna). Kummassakaan tapauksessa ei ilmennyt muita haittavaikutuksia kuin mitä kohdassa 4.8 on lueteltu. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yhdestä vakavasta sepelvaltimospasmitapauksesta, jossa potilas oli ottanut neljä kertaa suositellun annoksen frovatriptaania kolmena peräkkäisenä päivänä. Tällä potilaalla oli migreeninestolääkitys trisyklisillä masennuslääkkeillä. Potilas toipui.

Hoito

Frovatriptaanille ei ole spesifistä antidootia. Frovatriptaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 26 tuntia (ks. kohta 5.2). Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin frovatriptaanipitoisuuteen ei tunneta. Frovatriptaanin yliannostuksessa potilaan tilaa on seurattava tarkasti vähintään 48 tunnin ajan. Tukihoitoa annetaan tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, selektiiviset 5-HT₁-reseptoriagonistit,
ATC-koodi: N02CC07

Vaikutusmekanismi

Frovatriptaani on 5-HT-reseptorien selektiivinen agonisti, jolla on suuri affiniteetti 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-sitoutumiskohtiin radioligandimäärityksessä ja jolla on voimakas agonistivaikutus 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreihin funktionaalisissa bioanalyyseissa. Frovatriptaani on selvästi selektiivinen 5-HT_{1B/1D}-reseptorien suhteen, eikä sillä ole kliinisesti merkittävää affiniteettia 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-5-HT₆- ja - α -adrenoreseptoreihin tai histamiinireseptoreihin.

Frovatriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Frovatriptaanin uskotaan vaikuttavan selektiivisesti ekstraserebraalisiin, intrakraniaalisiin suoniin ja estävän niiden liiallista laajenemista migreenikohtausten yhteydessä. Kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina frovatriptaani aiheutti ihmisellä yksittäisten aivovaltimoiden supistumista. Vaikutus yksittäisiin sepelvaltimoihin ihmisellä oli pieni tai puuttui kokonaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Frovatriptaanin kliinistä tehoa migreenipäänsäryn ja siihen liittyvien oireiden hoidossa selvitettiin kolmessa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa 2,5 mg:n frovatriptaaniannos oli johdonmukaisesti lumelääkettä tehokkaampi sekä päänsärkyvasteen osalta 2 ja 4 tunnin kuluttua annosta että ensivasteajan osalta. Kivunlievitys (kipu muuttui keskivaikeasta tai vaikeasta lieväksi tai katosi kokonaan) saavutettiin 2 tunnin kuluttua 37 - 46 %:lla frovatriptaania saaneista ja 21 - 27 %:lla plaseboa saaneista.

Täydellinen kivunlievitys saavutettiin 2 tunnin kuluttua 9 - 14 %:lla frovatriptaania saaneista ja 2 - 3 %:lla plaseboa saaneista. Maksimiteho saavutettiin 4 tunnissa.

Kliinisessä vertailututkimuksessa, jossa annettiin frovatriptaania 2,5 mg ja sumatriptaania 100 mg, 2,5 mg:n frovatriptaaniannoksella saavutettu teho 2 ja 4 tunnin kuluttua oli hieman heikompi kuin 100 mg:n sumatriptaaniannoksella saavutettu teho.

Haittavaikutusten esiintyvyys oli hieman alhaisempi frovatriptaani 2,5 mg:lla verrattuna sumatriptaani 100 mg:aan. Frovatriptaani 2,5 mg:aa ja sumatriptaani 50 mg:aa ei ole vertailtu missään tutkimuksessa.

Suun kautta annetun 2,5 mg:n frovatriptaatin kerta-annoksen jälkeen havaittiin ohimeneviä systolisen verenpaineen muutoksia (normaaliarvojen rajoissa) joillakin terveillä iäkkäillä koehenkilöillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun terveille koehenkilöille annettiin 2,5 mg:n kerta-annos suun kautta, frovatriptaatin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}), joka saavutettiin 2 - 4 tunnin kuluessa, oli miehillä 4,2 ng/ml ja naisilla 7,0 ng/ml. Keskimääräinen pitoisuuspinta-ala (AUC) oli miehillä 42,9 ja naisilla 94,0 ng·h /ml.

Suun kautta annetun frovatriptaatin biologinen hyötyosuus oli miehillä 22 % ja naisilla 30 %.

Frovatriptaatin farmakokineetiikka oli samanlainen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja migreenipotilailla. Farmakokineettisissä parametreissa ei ollut eroja migreenikohtauksen aikana eikä kohtausten välillä.

Frovatriptaatin farmakokineetiikka oli yleensä lineaarinen kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä annoksilla (1 mg - 40 mg).

Ruualla ei ollut merkittävää vaikutusta frovatriptaatin biologiseen hyötyosuuteen, mutta se viivästytti t_{max} -arvon saavuttamista noin tunnilla.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus oli miehillä 4,2 l/kg ja naisilla 3,0 l/kg laskimonsisäisesti annetun 0,8 mg:n frovatriptaaniannoksen jälkeen.

Frovatriptaani sitoutui seerumin proteiineihin heikosti (noin 15 %). Palautuva sitoutuminen verisoluihin vakaassa tilassa oli noin 60 %, eikä naisten ja miesten välillä ollut eroja tässä suhteessa. Veri-plasma -suhde oli noin 2:1 tasapainotilassa.

Biotransformaatio

Kun terveille miehille annettiin suun kautta 2,5 mg radioaktiivisesti merkittyä frovatriptaania, 32 % annoksesta erittyi virtsaan ja 62 % ulosteeseen. Virtsaan erittyi seuraavia radioaktiivisesti merkittyjä yhdisteitä: muuttumaton frovatriptaani, hydroksifrovatriptaani, N-asetyyliidesmetyylifrovatriptaani, hydroksi-N-asetyyliidesmetyylifrovatriptaani ja desmetyylifrovatriptaani sekä vähäisessä määrin muita metaboliitteja. Desmetyylifrovatriptaatin hakuisuus 5-HT₁-reseptoreihin oli noin kolme kertaa heikompi kuin lähtöaineen. N-asetyyliidesmetyylifrovatriptaani ei sitoudu merkittävässä määrin 5-HT₁-reseptoreihin. Muiden metaboliittien vaikutusta ei ole tutkittu.

In vitro -tutkimuksissa on saatu vahvaa näyttöä siitä, että CYP1A2 on se sytokromi-P450-isoentsyymi, joka osallistuu ensisijaisesti frovatriptaatin metaboliaan. Frovatriptaani ei estä tai indusoi CYP1A2:ta *in vitro*.

Frovatriptaani ei ole humaanin monoamiinioksidaasin (MAO) entsyymien tai sytokromi P450:n isotsyymien estäjä, ja täten sillä ei ole varteenotettavia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Frovatriptaani ei ole MAO:n substraatti.

Eliminaatio

Frovatriptaatin eliminaatio tapahtuu kahdessa vaiheessa. Jakautumisvaihe on vallitseva 2-6 tunnin ajan. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli miehillä 216 ja naisilla 132 ml/min.

Munuaispuhdistuman osuus kokonaispuhdistumasta oli miehillä 38 % (82 ml/min) ja naisilla 49 % (65 ml/min). Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 26 tuntia sukupuolesta riippumatta.

Terminaalinen eliminaatiovaihe on kuitenkin vallitseva vasta noin 12 tunnin jälkeen.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Terveillä iäkkäillä henkilöillä (65 - 77 vuotta) AUC on miehillä 73 % ja naisilla 22 % suurempi kuin nuorilla henkilöillä (18 - 37 vuotta). Ikäryhmien välillä ei ollut eroja t_{max} - tai $t_{1/2}$ -arvoissa (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Frovatriptaatin AUC- ja C_{max} -arvot ovat miehillä pienemmät (noin 50 %) kuin naisilla. Tämä johtuu ainakin osittain ehkäisytablettien samanaikaisesta käytöstä. Kliinisen käytön aikana saadut tehokkuus ja turvallisuustiedot 2,5 mg:n annoksesta eivät anna aiheutta muuttoa sukupuolen mukaan (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Systeeminen altistuminen frovatriptaanille sekä frovatriptaatin $t_{1/2}$ eivät eronneet merkittävästi verrattaessa terveitä koehenkilöitä munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 16 - 73 ml/min) sairastaviin miehiin ja naisiin.

Maksan vajaatoiminta

Kun frovatriptaania annettiin suun kautta lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh - luokat A ja B) sairastaville 44 - 57 -vuotiaille miehille ja naisille, frovatriptaatin keskimääräiset pitoisuudet veressä olivat samaa luokkaa kuin terveillä nuorilla sekä iäkkäillä koehenkilöillä. Frovatriptaatin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole farmakokineettistä tai kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksin ja toistuvien annoksin tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin prekliinisiä vaikutuksia vain sellaisilla altistustasoilla, jotka ylittävät ihmisen maksimialtistustason. Tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa frovatriptaanilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä genotoksisia ominaisuuksia. Frovatriptaani oli fetotoksinen rotilla, mutta kaneilla fetotoksisuutta havaittiin vain emolle toksisilla pitoisuuksilla. Frovatriptaani ei ollut potentiaalisesti karsinogeeninen jyrksijöillä tehdyissä tavanomaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa eikä p53(+/-) hiirikokeissa, joissa altistus oli huomattavasti suurempi kuin oletettu altistus ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa

Vedetön laktoosi

Piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Macrogol 3350 (E1521)

Triasetiini

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Frovatriptan Sandoz 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen on pakattu alumiini/PVC/PE/PCTFE-kopolymeeri (valkoinen, läpikuultamaton) läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 6 tai 12 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Kööpenhamina S, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.08.2018