

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MIGARD 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää laktoosia noin 100 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”m” ja toisella puolella kaiverrus ”2,5”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ennako-oireisen tai oireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuutti hoito. MIGARD 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 lievittytyään aluksi, potilas voi ottaa toisen annoksen, mikäli ensimmäisen annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 2 tuntia.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 5 mg/vrk.

#### *Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)*

MIGARDin 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*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annostusta 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 niellään kokonaisina veden kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilaalla on ollut aiemmin sydäninfarkti, iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimoidenkouristelua (esim. Prinzmetalin angina), ääreislaskimosairaus 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 ergotamiiniin tai sen johdosten kanssa (mukaan lukien metysergidi) tai muiden 5-hydroksitryptamiini (5-HT<sub>1</sub>) 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 ennako-oirevaiheessa käytettynä, ennen päänsärkyvaihetta, ei ole todettu.

Frovatriptaania tai muitakaan 5-HT<sub>1</sub>-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-HT<sub>1</sub>-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 ergotamiinityypisen 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### **SAMANAIKAINEN KÄYTTÖ VASTA-AIHEISTA**

###### **Ergotamiini ja sen johdannaiset (metysergidi mukaan luettuna) ja muut 5-HT<sub>1</sub>-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 ergotamiinityypisen valmisteen antamista (ks. kohta 4.4).

##### **SAMANAIKAINEN KÄYTTÖ EI SUOSITELTAVAA**

###### **Monoamiinioksidaasin estäjät**

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

## SAMANAIKAINEN KÄYTTÖ VAATII VAROVAISUUTTA

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

Mahdollinen hypertension, sepelvaltimosupistuman tai serotoniinioireyhtymän riski.

Tämä oireyhtymä voidaan estää noudattamalla tarkasti suositeltua annostusta.

### **Metyylieergometriini**

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 serotoniinioireyhtymän esiintymisen riski kasvaa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja frovatriptaanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdolliset riskit ihmiselle eivät ole tiedossa. MIGARDin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö frovatriptaani/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Frovatriptaani ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotan maitoon, ja suurin pitoisuus maidossa on nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen veressä.

Rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

MIGARDin käyttöä ei suositella imetyksen aikana, 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 \*.

| <b>Elinjärjestelmä</b>        | <b>Hyvin yleiset<br/>≥ 1/10</b> | <b>Yleiset<br/>≥ 1/100,<br/>&lt; 1/10</b>                                | <b>Melko harvinaiset<br/>≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>  | <b>Harvinaiset<br/>≥ 1/10 000,<br/>&lt; 1/1 000</b>              | <b>Hyvin harvinaiset<br/>&lt; 1/10000</b> | <b>Tuntematon<br/>(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b> |
|-------------------------------|---------------------------------|--|---|--|---|---|
| Veri ja imukudos              |                                 |  |   | Lymfadenopatia   |   |   |
| Immuunijärjestelmä            |                                 |  |   |  |   | Yliherkkyysoirektiot* (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, dysestesia, hypestesia | Makuhäiriöt, tremor, keskittymiskyvyn häiriöt, letargia, hyperestesia, sedaatio, huimaus, tahattomat lihassupistukset | Amnesia, hypertonia, hypotonia, hyporefleksia, liikehäiriöt      |   |   |
| Silmät                        |                                 | Näköhäiriöt  | Silmäkipu, silmäärästyys, fotofobia   | Yösokeus   |   |   |
| Kuulo ja tasapainoelin        |                                 |  | Tinnitus, korvakipu   | Epämukava tunne korvassa, korvasärky, korvan kutina, hyperakusia |   |   |
| Sydän                         |                                 |  | Palpitaatio, takykardia   | Bradykardia  |   | Sydäninfarkti*, sepelvaltimoiden spasmit*                                 |
| Verisuonisto                  |                                 | Punastuminen   | Perifeerinen kylmyys, hypertensio   |  |   |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja  |                                 | Ahtauden tunne nielussa  | Nuha, sivuontelotulehdus, kurkun ja kurkunpään  | Nenäverenvuoto, hikka, hyperventi-                               |   |   |

|   |  |  |   |  |  |  |
|---|--|--|---|--|--|--|
| välikarsina                                   |  |  | kipu  | laatio, hengitysvaikeus, nielun ärsytys  |  |  |
| Ruoansulatus elimistö                         |  | Pahoinvointi, suun kuivuminen, ylävatsavaivat, vatsakipu | Ripuli, nielemishäiriöt, ilmavaivat, mahavaivat, mahan turvotus   | Ummetus, röyhtäily, gastroesofageaalinen refluksitauti, ärtynyt paksusuoli, huulirakkula, huulikipu, esofagospasmi, suun limakalvojen rakkulat, peptinen haava, sylkirauhas-kipu, suutulehdus, hammassärky |  |  |
| Iho ja ihonalainen kudος                      |  | Hikoilun lisääntyminen                                   | Kutina  | Eritema, piloerektio, purppura, nokkosihottuma   |  |  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |  |  | Muskuloskeletaalinen jäykkyys, muskuloskeletaalinen kipu, raajakipu, selkäkipu, nivelkipu   |  |  |  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |  |  | Pollakiuria, polyuria   | Nokturia, munuaiskipu  |  |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |  |  |   | Rintojen arkuus  |  |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |  | Väsymys, epä mukava tunne rinnan alueella                | Rintakipu, kuumuus, lämpötilojen sietokyvyn muutokset, kipu, astenia, jano, hidasliikkeisyys, lisääntynyt energisyys, huonovointisuus | Kuume  |  |  |
| Tutkimukset                                   |  |  |   | Veren bilirubiiniarvojen nousu, kalsiumarvojen lasku, poikkeamat virtsautkimuksissa  |  |  |
| Vammat ja myrkytykset                         |  |  |   | Purema   |  |  |

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 selvisi.

Frovatriptaanille ei ole spesifistä antidoottia. Frovatriptaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 26 tuntia (ks. kohta 5.2).

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin frovatriptaaninpitoisuuteen ei tunneta.

#### *Hoito*

Frovatriptaanin yliannostuksessa potilaan tilaa on seurattava tarkasti vähintään 48 tunnin ajan.

Tukihoidoita annetaan tarvittaessa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit selektiiviset (5-HT<sub>1</sub>)-agonistit

ATC-koodi: N02CC07

Frovatriptaani on 5-HT-reseptorien selektiivinen agonisti, jolla on suuri affiniteetti 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-sitoutumiskohtiin radioligandimäärityksessä ja jolla on voimakas agonistivaikutus 5-HT<sub>1B</sub>- ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoreihin funktionaalisissa bioanalyyseissa. Frovatriptaani on selvästi selektiivinen 5-HT<sub>1B/1D</sub>-reseptorien suhteen, eikä sillä ole kliinisesti merkittävää affiniteettia 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>- 5-HT<sub>6</sub>- ja  $\alpha$ -adrenoreseptoreihin tai histamiinireseptoreihin. Frovatriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia bentsodiatsepiinin sitoutumiskohtiin.

Frovatriptaanin uskotaan vaikuttavan selektiivisesti ekstraserebraalisiin, intrakraniaalisiin suoniin ja estävän niiden liiallista laajenemista migreenikohtausten yhteydessä. Kliinisesti merkityksellisinä

pitoisuuksina frovatriptaani aiheutti ihmisellä yksittäisten aivoaltimoiden supistumista. Vaikutus yksittäisiin sepelvaltimoihin ihmisellä oli pieni tai puuttui kokonaan.

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 frovatriptaanin kerta-annoksen jälkeen havaittiin ohimeneviä systolisen verenpaineen muutoksia (normaaliarvojen rajoissa) joillakin terveillä iäkkäillä koehenkilöillä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun terveille koehenkilöille annettiin 2,5 mg:n kerta-annos suun kautta, frovatriptaanin 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 frovatriptaanin biologinen hyötyosuus oli miehillä 22 % ja naisilla 30 %. Frovatriptaanin farmakokinetiikka oli samanlainen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja migreenipotilailla. Farmakokineettisissä parametreissa ei ollut eroja migreenikohtauksen aikana eikä kohtausten välillä.

Frovatriptaanin farmakokinetiikka oli yleensä lineaarinen kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä annoksilla (1 mg - 40 mg).

Ruualla ei ollut merkittävää vaikutusta frovatriptaanin 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. Desmetyylifrovatriptaanin hakuisuus 5-HT<sub>1</sub>-reseptoreihin oli noin kolme kertaa heikompi kuin lähtöaineen. N-asetyyliidesmetyylifrovatriptaani ei sitoudu merkittävässä määrin 5-HT<sub>1</sub>-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 terminaalin puoliintumisaika on noin 26 tuntia sukupuolesta riippumatta. Terminaalinen eliminaatiovaihe on kuitenkin vallitseva vasta noin 12 tunnin jälkeen.

### 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 muutusta annostusta sukupuolen mukaan (ks. kohta 4.2).

### 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).

### 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 keskivaikeaa 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 ylittivät 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**

### *Tabletoidin*

Laktoosi, vedetön  
Mikrokiteinen selluloosa  
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

### *Tabletin päällyste*

Valkoinen Opadry:  
Hypromelloosi (E 464)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Laktoosi, vedetön  
Makrogoli 3000  
Triasetiini

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.

Purkki: 2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa turvasuljin ja 30 tablettia.

PVC/PE/ACLAR/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 1, 2, 3, 4, 6 tai 12 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

16913

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.6.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.8.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.3.2017