

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Frovaptan 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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 noin 107 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, molemmilta puolilta sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ennako-oireisen tai oireettoman migreenikohtauksen päänsärkyvaiheen akuutti hoito. Frovaptan 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.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 5 mg.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Frovaptanin 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 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, sepelvaltimoiden kouristelua (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 (5HT agonisteja) samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

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

Frovaptan sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

SAMANAIKAINEN KÄYTTÖ VASTA-AIHEISTA

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).

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.

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 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. 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

Ei tiedetä, erittyykö/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. Frovaptanin 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 keskivaikkeitä 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 *.

Elinjärjestelmä	Yleiset ≥1/100, <1/10	Melko harvinaiset ≥1/1 000, <1/100	Harvinaiset ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinaiset <1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia		
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyysoireet* (kuten ihoreaktiot, angioedeema ja anafylaksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen	Hypoglykemia		
Psyykkiset häiriöt		Ahdistus, unettomuus, sekavuus, hermostuneisuus, agitaatio, masennus, depersonalisaatio	Epänormaalit unet, persoonallisuushäiriö		
Hermosto	Heitehuimaus, paresesia, päänsärky, uneliaisuus, oudot tuntemukset, 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, 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 kurkunpään kipu	Nenäverenvuoto, hikka, hyperventilaatio, hengitysvaikeus, nielun ärsytys		
Ruoansulatuselimistö		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, sylkirauhaskipu, suutulehdus, hammassärky		
Iho ja ihonalainen kudos		Hikoilun lisääntyminen	Kutina	Eryteema, piloerektio, purppura, nokkosihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihasjäykkyys, lihaskipu, raajakipu, selkäkipu, nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet			lisääntynyt virtsaamisen tarve, polyuria	Nokturia, munuaiskipu		
Sukupuolielimet ja rinnat				Rintojen arkuus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, epämukava tunne rinnan alueella	Rintakipu, kuumuus, lämpötilojen sietokyvyn muutokset, kipu, astenia, jano, hidasliikkeisyys, lisääntynyt energisyys, huonovointisuus	Kuume		

Tutkimukset				Veren Bilirubiini-arvojen nousu, kalsiumarvojen lasku, poikkeamat virtsatutkimuksissa		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot				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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-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.

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

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutusta seerumin frovatriptaaninpitoisuuteen ei tunneta.

Hoito

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)-agonistit.

ATC-koodi: N02CC07

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.

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.

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 migreenipotilla. 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. Veriplasma -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. Desmetyylifrovatriptaenin 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 frovatriptaanin 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

Frovatriptaanin 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.

Sukupuoli

Frovatriptaanin 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 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 frovatriptaanin 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 keskivaikavaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh -luokat A ja B) sairastaville 44 - 57 -vuotiaille miehille ja naisille, frovatriptaanin keskimääräiset pitoisuudet veressä olivat samaa luokkaa kuin terveillä nuorilla sekä iäkkäillä koehenkilöillä.

Frovatriptaanin 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

Tablettiydin

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa

Laktoosi

Piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Macrogol 3350 (E1521)

Triasetiini

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy

Tekniikantie 14

02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30926

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.3.2014

2.7.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETSNAMN

Frovaptan 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg frovatriptan (som succinatmonohydrat), motsvarande 2,5 mg frovatriptan.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller ca. cirka 107 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rund, vit eller benvit, filmdragerad tablett, slät på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattacker med eller utan aura. Frovaptan är avsedd för behandling av vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Frovatriptan skall tas så snart som möjligt efter att en migränattack börjat, men är även verksamt även om det tas i ett senare skede. Frovatriptan skall inte användas profylaktiskt.

Om patienten inte svarar på den första dosen frovatriptan, skall en andra dos inte tas för samma anfall, eftersom ingen nytta har visats.

Frovatriptan kan tas vid efterföljande migränattacker.

Vuxna (18 till 65 år)

Den rekommenderade dosen frovatriptan är 2,5 mg.

Om huvudvärken återkommer efter en första lindring, kan en andra dos tas, förutsatt att minst 2 timmar har förflutit sedan första dosen togs.

Den totala dygnsdosen skall inte överskrida 5 mg per dag.

Pediatrik population (under 18 år)

Det finns ingen dokumentation för användning av frovatriptan hos barn och ungdomar under 18 år. Frovatriptan rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

Äldre (över 65 år)

Det finns ännu endast begränsad dokumentation för frovatriptan hos patienter över 65 år. Frovatriptan rekommenderas därför inte till denna patientkategori.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering krävs inte för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Frovatriptan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med myokardinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (t.ex. Prinzmetals angina) eller perifer kärlsjukdom i anamnesen, patienter som visar symptom eller tecken som överensstämmer med ischemisk hjärtsjukdom.

Svår eller måttligt svår hypertoni, obehandlad mild hypertoni.

Tidigare cerebrovaskulär sjukdom (CVI, cerebrovaskulär incident) eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C).

Samtidig användning av frovatriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller andra 5-hydroxytryptamin (5-HT₁)-receptoragonister.

4.4 Varningar och försiktighet

Frovatriptan skall endast användas i de fall migrändiagnosen är klart säkerställd.

Frovatriptan är inte indicerat för behandling av hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän.

Liksom vid övrig akut migränbehandling, måste andra, potentiellt allvarliga, neurologiska tillstånd uteslutas, innan patienter utan tidigare migrändiagnos eller migränpatienter med atypiska symptom behandlas. Observera att migränpatienter löper en ökad risk att drabbas av vissa cerebrovaskulära tillstånd (t.ex. CVI eller TIA).

Säkerheten och effekten hos frovatriptan administrerat under aurasfasen, innan huvudvärksfasen av migrän börjat, har inte fastställts.

Liksom för andra 5-HT₁-receptoragonister, skall frovatriptan inte ges till patienter med risk för koronarkärslsjukdom (CAD), inklusive storrökare eller personer som använder nikotinersättningsmedel, utan föregående kardiovaskulär utvärdering (se avsnitt 4.3). Postmenopausala kvinnor och män över 40 års ålder med dessa riskfaktorer måste ägnas särskild uppmärksamhet.

Dessa kardiovaskulära utvärderingar kan dock inte identifiera alla patienter med hjärtsjukdom. I mycket sällsynta fall har allvarliga kardiovaskulära sjukdomstillstånd förekommit utan någon känd underliggande kardiovaskulär sjukdom, när 5-HT₁-receptoragonister administrerats.

Övergående symtom inkluderande bröstsmärta och tryckkänsla, som kan vara intensiva och stråla upp mot halsen (se avsnitt 4.8) kan förknippas med tillförsel av frovatriptan. Vid misstanke om att sådana symtom kan tyda på hjärtischemi, får ytterligare doser av frovatriptan inte ges och kompletterande undersökningar skall göras.

Patienter bör informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, inklusive hudreaktioner, angioödem och anafylaxi (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga allergi/överkänslighetsreaktioner bör frovatriptan omedelbart sättas ut och patienten skall inte ges det på nytt.

Det tillråds att man väntar 24 timmar efter användning av frovatriptan, innan administrering av läkemedel av ergotamintyp. Minst 24 timmar bör förflöta efter administrering av ett ergotamininnehållande preparat innan frovatriptan ges (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Vid alltför frekvent användning (upprepad administrering flera dagar i följd motsvarande missbruk av preparatet), kan den aktiva substansen ackumuleras och därmed ge ökat antal biverkningar. Förlängt användande av smärtlindrare för huvudvärk kan förvärra värken. Om denna situation upplevs eller misstänks skall medicinsk rådgivning erhållas och behandlingen avbrytas. Möjligheten för överanvändande av läkemedel mot huvudvärk (MOH) skall tas i beaktande hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden medicinering för huvudvärk.

Överskrid inte den rekommenderade dosen frovatriptan.

Biverkningar kan vara mer vanligt förekommande vid samtidig användning av triptaner (5HT agonister) och naturläkemedel eller andra produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Detta läkemedel innehåller laktos och bör därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Frovaptan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

SAMTIDIG ANVÄNDNING KONTRAINDICERAD

Ergotamin och derivat av ergotamin (inklusive metysergid) och andra 5 HT1-agonister:

Risk för hypertension och koronar vasokonstriktion på grund av additiva vasospastiska effekter vid samtidig användning för samma migränattack (se avsnitt 4.3). Effekterna kan vara additiva. Ett intervall på minst 24 timmar efter administrering av produkter av ergotamintyp rekommenderas innan frovatriptan ges. Omvänt rekommenderas det att man väntar 24 timmar efter administrering av frovatriptan, innan man tar produkter av ergotamintyp (se avsnitt 4.4).

SAMTIDIG ANVÄNDNING EJ REKOMMENDERAD

Monoaminoxidashämmare

Även om frovatriptan inte är ett substrat för MAO-A, kan potentiella risker för serotoninergt syndrom eller hypertoni inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

SAMTIDIG ANVÄNDNING SOM KRÄVER FÖRSIKTIGHET

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin):

Potentiell risk för hypertension, koronar vasokonstriktion eller serotoninergt syndrom. För att undvika detta syndrom är det viktigt att inte överskrida den rekommenderade dosen.

Metylergometrin:

Risk för hypertension och koronar vasokonstriktion.

Fluvoxamin:

Fluvoxamin är en potent cytokrom CYP1A2-hämmare och vid samtidig användning har blodkoncentrationen av frovatriptan visat sig öka med 27-49%.

Orala antikonceptionella medel:

Hos kvinnor som använder orala antikonceptionsmedel, var koncentrationen av frovatriptan 30% högre än hos kvinnor som inte använde orala antikonceptionsmedel. Ingen ökning i biverkningsprofilen rapporterades.

Hypericum perforatum (johannesört) (oral administrering)

Som vid användning av andra triptaner kan risken för förekomst av serotoninergt syndrom öka.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för frovatriptan hos gravida kvinnor har inte klarlagts. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Frovatriptan skall inte användas under graviditet eller hos kvinnor som kan bli gravida och som inte använder preventivmedel om det inte är helt nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om frovatriptan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos mänska. Frovatriptan och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken hos digivande råttor med en

maximikoncentration i mjölk fyrfaldigt högre än maximala blodkoncentrationer. Riskerna för nyfödda/ammande barn kan inte uteslutas. Administrering av frovatriptan rekommenderas ej till ammande kvinnor, om det inte är nödvändigt. I detta fall skall amning undvikas 24 timmar efter tillförel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts för att studera effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Migrän eller behandling med frovatriptan kan orsaka dåsigheit. Patienterna skall tillrådas att ta ställning till sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såsom bilkörning under migränattacker och efter intag av frovatriptan.

4.8 Biverkningar

Frovatriptan har administrerats till över 2700 patienter vid rekommenderad dos på 2,5 mg och de vanligaste biverkningarna (<10%) inkluderar yrsel, trötthet, parestesi, huvudvärk och vasculär rodnad. Biverkningar som rapporterats från kliniska studier med frovatriptan har varit övergående, i allmänhet milda till måttliga och försvunnit spontant. Några symtom som rapporterats som biverkningar kan vara symtom associerade med migränattacken. Tabellen nedan visar alla biverkningar som anses ha ett samband med behandling med 2,5 mg frovatriptan och har varit mer vanligt förekommande än vid behandling med placebo i de 4 placebokontrollerade studierna. De är listade efter minskande frekvens per organsystem. Biverkningar som rapporterats efter markandsintroduktionen är märkta med stjärna*.

Organsystem	Vanliga >1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lymfatiska systemet			Lymfadenopati		
Immunsystemet					Överkänslighetsreaktioner* (som hudreaktioner, angioödem och anafylaxi)
Metabolism och nutrition		Dehydrering	Hypoglykemi		
Psykiska störningar		Ångest, sömnlöshet, förvirring, oro, agitation, depression, depersonalisation	Förändrat drömmönster, personlighetsförändring		

Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, parestesi, huvudvärk, dåsighet, dysestesi, hypestesi	Smakförändring, tremor, koncentrationssvårigheter, letargi, hyperestesi, sedering, yrsel, ofrivilliga muskelsammandragningar	Amnesi, hypertoni, hypotoni förlångsammade reflexer, motoriska störningar		
Ögon		Synrubbing	Ögonsmärta, ögonirritation, fotofobi	Nattblindhet		
Öron och balansorgan			Tinnitus, öronsmärta	Ospecifika öronsymtom, kittlande känsla i örat, hyperakusi,		
Hjärtat			Palpitation, takykardi,	Bradykardi		Hjärtinfarkt*, koronar-spasmer
Blodkärl		Flush	Perifer kyla, hypertenson			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Trånghets-känsla i svalget	Rinit, sinuit, laryngit	Näsblod, hicka, hyperventilation, svårigheter att andas, faryngit		
Magtarmkanalen		Illamående, muntorrhet, buksmärta, dyspepsi	Diarré, dysfagi, flatulens, gastrointestinala besvär, buksmärtor, buksvullnad	Förstoppning, rapning, gastroesofagal reflux, irritation i tjocktarmen, blåsor i läppen, läppinflammation, esofagospasm, stomatit, peptiskt sår, spottkörtelsmärta, tandsmärta		

Hud och subkutan vävnad		Ökad svettning	Klåda	Erytem, piloerektion, purpura, urtikaria,		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelstelhet, muskelsmärta, smärta i extremiteter, ryggsmärta, artralgi			
Njurar och urinvägar			Ökad vattenkastning, polyuri	Nokturi, njursmärta		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Ömma bröst		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet, obehagskänsla i bröstkorgen	Smärta i bröstet, värmekänsla, upplevelse av onormal kroppstemperatur, smärta, asteni, törst, förlångsammade rörelser, eufori, illamående	Feber		
Undersökningar				Bilirubinemi, hypokalcemi, mörkfärgning av urinen		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Bett		

I två öppna långtidsstudier skilde sig inte de observerade biverkningarna från ovanstående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data vid överdosering med frovatriptan tabletter. Den största enstaka orala dosen frovatriptan som givits till manliga och kvinnliga patienter med migrän var 40 mg (16 gånger den rekommenderade kliniska dosen på 2,5 mg) och den högsta enstaka dosen som givits till friska manliga personer var 100 mg (40 gånger den rekommenderade kliniska dosen). Båda var inte associerade med biverkningar andra än de som nämnts under avsnitt 4.8. Efter marknadsintroduktionen har ett allvarligt fall av koronar vasospasm rapporterats efter ett intag av 4 gånger den rekommenderade dosen frovatriptan under tre påföljande dagar hos en patient med migränprofylaxbehandling med ett tricykliskt antidepressivum. Patienten återhämtade sig.

Det finns inte någon specifik antidot för frovatriptan. Halveringstiden för elimination av frovatriptan är cirka 26 timmar (se avsnitt 5.2).

Det är inte känt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationerna av frovatriptan.

Behandling

Vid överdosering med frovatriptan skall patienten övervakas noga i minst 48 timmar och ges nödvändig stödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, selektiva serotonin (5-HT₁)-agonister.

ATC-kod: N02CC07

Frovatriptan är en selektiv agonist för 5-HT-receptorer, som visar hög affinitet till 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-bindningsställen vid radioligandanalyser och visar potenta agonisteffekter på 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorer i funktionella bioanalyser. Den visar markerad selektivitet för 5-HT_{1B/1D}-receptorer och har ingen signifikant affinitet för 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₆-, α -adrenoreceptorer eller histaminreceptorer. Frovatriptan har ingen signifikant affinitet till bindningsställen för bensodiazepiner.

Frovatriptan antas verka selektivt på extracerebrala, intrakraniala artärer och därmed hämma den kraftiga dilatationen av dessa kärl vid migrän. Vid kliniskt relevanta koncentrationer framkallade frovatriptan konstriktion av humana isolerade cerebralarartärer med liten eller ingen effekt på isolerade humana koronarartärer.

Den kliniska effekten av frovatriptan vid behandling av migränhuvudvärk och åtföljande symtom har undersökts i tre placebokontrollerade multicenterstudier. I dessa studier var frovatriptan 2,5 mg konsekvent överlägset placebo när det gällde effekt på huvudvärk 2 och 4 timmar efter given dos och tid till första effekt. Smärtlindring (minskning från måttlig eller svår huvudvärk till svag eller ingen huvudvärk) efter 2 timmar uppnåddes hos 37-46% för frovatriptan och 21-27% för placebo. Fullständig smärtlindring efter 2 timmar uppnåddes hos 9-14 % för frovatriptan och 2-3 % för placebo. Maximal effekt med frovatriptan uppnås på 4 timmar.

I en klinisk jämförande studie med frovatriptan 2,5 mg och sumatriptan 100 mg, var effekten av frovatriptan 2,5 mg något lägre än effekten av sumatriptan 100 mg vid 2 och 4 timmar. Biverkningsfrekvensen var något lägre med frovatriptan 2,5 mg jämfört med sumatriptan 100 mg. Ingen studie som jämför frovatriptan 2,5 mg med sumatriptan 50 mg har gjorts.

Efter en enstaka oral dos av frovatriptan 2,5 mg har övergående ändringar i det systoliska artärblodtrycket (inom normala gränser) observerats hos några äldre friska personer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av en enstaka oral dos på 2,5 mg till friska personer, uppnåddes den högsta plasmakoncentrationen av frovatriptan (C_{max}) inom 2-4 timmar, och var i genomsnitt 4,2 ng/ml hos män och 7,0 ng/ml hos kvinnor. Den genomsnittliga ytan under koncentrationstidskurvan (AUC) var 42,9 och 94,0 ng.h/ml för män respektive kvinnor. Den orala biotillgängligheten var 22 % hos män och 30 % hos kvinnor. Frovatriptans farmakokinetik skilde sig ej mellan friska frivilliga och migränpatienter och ingen skillnad förelåg i farmakokinetiska parametrar hos patienter under en migränattack eller mellan attacker.

Frovatriptan har i allmänhet visat linjär farmakokinetik över det dosområde som använts i kliniska studier (1 mg till 40 mg).

Föda hade ingen signifikant effekt på biotillgängligheten för frovatriptan, men fördröjde t_{max} något (ca 1 timme).

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för frovatriptan efter intravenös administrering av 0,8 mg var 4,2 l/kg hos män och 3,0 l/kg hos kvinnor.

Frovatriptan visade låg bindning till serumproteiner (ca 15 %). Reversibel bindning till blodkroppar var ca 60 % vid steady-state utan skillnad mellan män och kvinnor. Blod: plasmakvoten var ca 2:1 vid jämvikt.

Metabolism

Efter peroral tillförelse av 2,5 mg radioaktivt märkt frovatriptan till friska män, återfanns 32 % av dosen i urin och 62 % i feces. Radioaktivt märkta föreningar som utsöndrades i urin var oförändrat frovatriptan, hydroxyfrovatriptan, N-acetyldesmetylfrovatriptan, hydroxy-N-acetyldesmetylfrovatriptan och desmetylfrovatriptan tillsammans med flera andra metaboliter i låg koncentration. Desmetylfrovatriptan hade ca tre-faldigt lägre affinitet till 5-HT₁-receptorer än moderssubstanten. N-acetyldesmetylfrovatriptan hade försumbar affinitet till 5-HT₁-receptorer. Andra metaboliters aktivitet har inte studerats.

Resultaten av *in vitro*-studier har gett starka bevis för att CYP1A2 är det cytokrom-P450-isoenzym som främst är involverat i frovatriptans metabolism. Frovatriptan varken hämmar eller inducerar CYP1A2 *in vitro*.

Frovatriptan hämmar inte humana monoaminoxidas (MAO) enzymer eller cytokrom P450 isoenzymer och har därför liten potential för läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

Frovatriptan är inte ett substrat för MAO.

Eliminering

Frovatriptans eliminering är bifasisk med en distributionsfas på 2 - 6 timmar. Genomsnittlig systemisk clearance var 216 och 132 ml/min hos män respektive kvinnor. Renal clearance

utgjorde 38 % (82 ml/min) och 49 % (65 ml/min) av total clearance hos män respektive kvinnor. Den terminala halveringstiden är ca 26 timmar, oberoende av patienternas könsfördelning, dock dominerar den terminala eliminationsfasen först efter ca 12 timmar.

Kön

AUC- och C_{max} -värden för frovatriptan är lägre (ca 50 %) hos män än hos kvinnor. Detta beror, åtminstone delvis, på samtidig användning av perorala antikonceptionsmedel. Baserat på visad effekt och säkerhet med en dos på 2,5 mg vid klinisk användning, behövs inte någon dosjustering med avseende på kön (se avsnitt 4.2).

Äldre

Hos friska äldre personer (65 till 77 år) är AUC 73 % högre hos män och 22 % högre hos kvinnor jämfört med yngre personer (18 till 37 år). Ingen skillnad i t_{max} eller $t_{1/2}$ har visats mellan de båda populationerna (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Grad av systemisk exponering för frovatriptan och dess $t_{1/2}$ skilde sig inte signifikant hos manliga och kvinnliga personer med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 16 - 73 ml/min), jämfört med friska personer.

Nedsatt leverfunktion

Efter peroral tillförsel hos manliga och kvinnliga personer i åldrarna 44 till 57 år, med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A och B), låg de genomsnittliga plasmakoncentrationerna av frovatriptan inom det område som iakttagits hos friska unga och äldre personer. Farmakokinetisk och klinisk erfarenhet av frovatriptan hos personer med gravt nedsatt leverfunktion saknas (se avsnitt 4.3)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Under toxicitetsstudier efter enstaka eller upprepad administrering iaktogs prekliniska effekter endast vid exponeringsnivåer klart överstigande maximala humana exponeringsnivån.

Genotoxicitetsstudier visade ingen kliniskt relevant genotoxisk potential för frovatriptan. Frovatriptan var fetotoxiskt hos råttor, men hos kaniner observerades fetotoxicitet endast vid maternellt toxiska dosnivåer.

Frovatriptan var inte potentiellt karcinogent hos gnagare i karcinogenitetsstudier och i p53 (+/-) musstudier vid betydligt högre exponering än förväntad hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Laktos

Kiseldioxid

Natriumstärkelseglykollat (Typ A)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E 464)

Laktosmonohydrat

Macrogol 3350 (E1521)

Triacetin

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Frovaptan 2,5 mg filmdragerade tabletter är förpackade i aluminium/PVC/PE/PCTFE-kopolymer (vita, ogenomskinliga) genontrycksförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 6 och 12 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy

Teknikvägen 14

02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30926

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

14.3.2014

2.7.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.3.2022