

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 lievittyään 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 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. Prinzmetal-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 ennako-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 frovatriptaenin käyttö tulee lopettaa välittömästi ja sitä ei tule antaa potilaalle uudestaan.

Frovatriptaenin 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)

Frovatriptaenin 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 frovatriptaenin antamista. Käänteisesti, frovatriptaenin 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

Fluovoksamiini 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

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 yleisyysluokituksen 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				Yliherkkyysoireet* (kuten ihoreaktiot, angioedeema ja anafylaksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Kuivuminen	Hypoglykemia	
Psyykkiset häiriöt		Ahdistus, unettomuus, sekavuus, hermostuneisuus, agitaatio, masennus, depersonalisaatio	Epänormaalityypit, 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 kurkunpään kipu	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, kuumuus, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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. Tukihoidoa 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 Farmakokinetiikka

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

Frovatriptaatin farmakokinetiikka 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.

Erityisryhmät

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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh - luokat A ja B) sairastaville 44 - 57 -vuotiaalle 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

Tabletoidin

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.02.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.05.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Frovatriptan Sandoz 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller frovatriptansuccinatmonohydrat, motsvarande 2,5 mg frovatriptan.

Hjälpämne(n) med känd effekt: en tablett innehåller cirka 107 mg laktos.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit eller naturvit, rund, filmdragerad tablett, slät på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattacker med eller utan aura.
Frovatriptan Sandoz är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Frovatriptan ska inte användas profylaktiskt.

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

Frovatriptan kan tas vid efterföljande migränattacker.

Vuxna (18 till 65 års ålder)

Den rekommenderade dosen frovatriptan är 2,5 mg.

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

Den totala dygnsdosen får inte överskrida två 2,5 mg tabletter inom 24 timmar.

Pediatrisk population (under 18 år)

Säkerhet och effekt för frovatriptan för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Användning av Frovatriptan Sandoz i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte. Inga data finns tillgängliga.

Äldre (över 65 år)

Det finns endast en begränsad mängd data tillgänglig om användning av frovatriptan hos individer över 65 år. Användning av Frovatriptan Sandoz i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Frovatriptan får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna sväljs hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (t.ex. Prinzmetals angina) eller perifer kärlsjukdom i anamnesen, eller patienter som visat symtom som överensstämmer med ischemisk hjärtsjukdom.
- Medelsvår till svår hypertoni och mild obehandlad hypertoni.
- Tidigare cerebrovaskulär händelse (CVA) eller transitorisk ischemisk attack (TIA).
- Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh 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 ska 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 symtom behandlas för huvudvärk. Observera att migränpatienter löper en ökad risk att drabbas av vissa cerebrovaskulära händelser (t.ex. CVA eller TIA).

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

Liksom för andra 5-HT₁-receptoragonister, ska frovatriptan inte ges till patienter med risk för koronarkärlssjukdom (CAD), inklusive storrökare eller personer som använder nikotinersättningsmedel, utan föregående kardiovaskulär utvärdering (se avsnitt 4.3). Postmenopausala kvinnor samt 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 administrering av frovatriptan. Vid misstanke om att sådana symtom kan tyda på ischemisk hjärtsjukdom får ytterligare doser av frovatriptan inte ges och patientens tillstånd ska utvärderas på nytt.

Patienten bör informeras om tidiga tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner inklusive hudreaktioner, angioödem och anafylaxi (se avsnitt 4.8). Om allvarliga allergiska eller överkänslighetsreaktioner uppkommer ska behandlingen med frovatripan omedelbart avbrytas och frovatripan ska inte administreras igen.

Det tillråds att man väntar 24 timmar efter användning av frovatripan innan administrering av läkemedel av ergotamintyp. Minst 24 timmar bör förflyta efter administrering av ett ergotamininnehållande preparat innan frovatripan 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 upphov till ett ökat antal biverkningar.

Förlängd användning av vilket som helst smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra biverkningarna. Om denna situation framkommer eller misstänks ska medicinsk rådgivning ges och behandlingen avbrytas. Möjligheten för läkemedelsutlöst huvudvärk orsakad av överanvändning av värkmediciner ska tas i beaktande hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden medicinering för huvudvärk.

Den rekommenderade dosen för frovatripan ska inte överskridas.

Biverkningar kan vara mer vanligt förekommande vid samtidig användning av triptaner (5HT₁-agonister) och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Detta läkemedel innehåller laktos. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer för samtidig användning

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

Risk för hypertoni 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 frovatripan ges. Omvänt rekommenderas det att man väntar 24 timmar efter administrering av frovatripan, innan man administrerar produkter av ergotamintyp (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning ej rekommenderad:

Monoaminoxidashämmare

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

Samtidig användning som kräver försiktighet

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

Potentiell risk för hypertoni, koronar vasokonstriktion eller serotonergt syndrom.

För att undvika detta syndrom är det viktigt att inte överskrida den rekommenderade dosen.

Metylergometrin

Risk för hypertoni och koronar vasokonstriktion.

Fluvoxamin

Fluvoxamin är en potent cytokrom CYP1A2-hämmare och den har visats öka blodkoncentrationen av frovatriptan med 27–49 %.

Preventivpiller

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

Hypericum perforatum (johannesört) (oral administrering)

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för frovatriptan hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). De potentiella riskerna för människa är okända. Frovatriptan ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Frovatriptan rekommenderas inte under graviditet, eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Frovatriptan och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken hos digivande råttor med en maximikoncentration i mjölk fyrfaldigt högre än maximala koncentrationer i blodet. Fastän det är okänt om frovatriptan/metaboliter utsöndras i bröstmjölken kan en risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas. Frovatriptan ska därför inte användas under amning, om det inte är absolut nödvändigt. Om frovatriptan måste användas ska amning undvikas 24 timmar efter administrering av läkemedlet.

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 dåsighet.

Patienterna ska bedöma sin förmåga att utföra komplicerade uppgifter såsom bilkörning både under migränattacker och efter intag av frovatriptan.

4.8 Biverkningar

Frovatriptan har administrerats till över 2 700 patienter vid rekommenderad dos på 2,5 mg och de vanligaste biverkningarna (< 10 %) inkluderar yrsel, trötthet, parestesi, huvudvärk och vaskulär 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 fyra placebokontrollerade studierna. Biverkningarna är listade efter minskande frekvens per organsystem. Biverkningar som har rapporterats efter marknadsföringen är markerade med en asterisk (*).

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-konventionen om frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner* (inkluderande hudreaktioner, angioödem och anafylaxi)
Metabolism och nutrition		Dehydrering	Hypoglykemi	
Psykiska störningar		Ångest, sömnlöshet, förvirrings-tillstånd, nervositet, agitation, depression, depersonalisation	Onormala drömmar, personlighetsstörning	
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel, parestesi, huvudvärk, dåsighet, dysestesi, hypestesi	Dysgeusi, tremor, koncentrationsstörningar, letargi, hyperestesi, sedering, yrsel, ofrivilliga muskelsammandragningar	Amnesi, hypertoni, hypotoni, hyporeflexi, rörelseproblem	
Ögon	Synrubbingar	Ögonsmärta, ögonirritation, fotofobi	Nattblindhet	
Öron och balansorgan		Tinnitus, öronsmärta	Obehaglig känsla i örat, öronsjukdom, öronklåda, hyperakusi	
Hjärtat		Palpitationer, takykardi	Bradykardi	Hjärtinfarkt*, koronara vasospasmer*
Blodkäril	Rodnad	Perifer kyla, hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Trånghetskänsla i svalget	Snuva, sinuit, smärta i hals och struphuvud	Näsblod, hicka, hyperventilation, andnings-svårigheter, irritation i svalget	
Magtarmkanalen	Illamående, mun-torrhet, dyspepsi, buksmärta	Diarré, dysfagi, flatulens, magbesvär, uppblåst mage	Förstoppning, rapningar, gastroesofageal refluxsjukdom, irritabel tarm, läppblåsor, läppsmärta,	

			esofageal spasm, blåsor i munslemhinnan, peptiskt sår, spottkörtelsmärtla, stomatit, tandvärk	
Hud och subkutan vävnad	Ökad svettning	Klåda	Erytem, piloerektion, purpura, nässelutslag	
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal stelhet, muskuloskeletal smärta, smärta i extremitet, ryggsmärta, ledsmärta		
Njurar och urinvägar		Frekvent urineringsbehov, polyuri	Nokturi, njursmärtla	
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Ömma bröst	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Trötthet, obehagskänsla i bröstkorgen	Smärta i bröstkorgen, värmekänsla, förändringar i toleransen av temperatur- skillnader, smärta, asteni, törst, tröghet, ökad energi, generell obehagskänsla	Feber	
Undersökningar			Ökade bilirubinvärden i blodet, sänkta kalciumvärden, onormal urinalys	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer			Bett	

I två öppna kliniska 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data om överdosering med frovatriptan tabletter. Den största 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 patienter var 100 mg (40 gånger den rekommenderade kliniska dosen). I båda fallen förekom inga andra biverkningar 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 tricykliska antidepressiva. Patienten återhämtade sig.

Behandling

Det finns inte någon specifik antidot mot 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. Vid överdosering med frovatriptan ska 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

Verkningsmekanism

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. Frovatriptan visar tydlig selektivitet för 5-HT_{1B/1D}-receptorer och har ingen kliniskt signifikant affinitet för 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₆- och α -adrenoreceptorer eller histaminreceptorer.

Frovatriptan har ingen signifikant affinitet till bindningsställen för bensodiazepiner.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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 uppnåddes 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 blodtrycket (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 för frovatriptan 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 (med cirka en 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 (cirka 15 %). Reversibel bindning till blodkroppar var ca 60 % vid steady-state utan skillnad mellan män och kvinnor.

Blod-plasmakvoten var cirka 2:1 vid jämvikt.

Metabolism

Efter peroral tillförsel 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 cirka trefaldigt lägre affinitet till 5-HT₁-receptorer jämfört med moderssubstansens affinitet till 5-HT₁-receptorer. N-acetyldesmetylfrovatriptan hade försumbar affinitet till 5-HT₁-receptorer. Andra metaboliters effekt 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 monoaminoxidaszymer (MAO-enzym) eller cytokrom P450-isoenzym och har därför liten potential för läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

Frovatriptan är inte ett substrat för MAO.

Eliminering

Frovatriptans eliminering sker i två faser 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 för elimineringen är cirka 26 timmar, oberoende av patienternas kön. Dock dominerar den terminala elimineringsfasen först efter cirka 12 timmar.

Särskilda populationer

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 åldersgrupperna (se avsnitt 4.2).

Kön

AUC- och C_{\max} -värden för frovatriptan är lägre (cirka 50 %) hos män än hos kvinnor. Detta beror, åtminstone delvis, på samtidig användning av preventivpiller. 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).

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 koncentrationerna i blodet av frovatriptan inom det område som iakttagits hos friska unga och äldre personer.

Farmakokinetisk och klinisk erfarenhet av frovatriptan hos personer med svårt 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 den maximala humana exponeringsnivån.

Gångse studier avseende gentoxicitet 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 gångse karcinogenitetsstudier och i p53 (+/-) musstudier vid betydligt högre exponering än förväntad exponering hos människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa

Vattenfri laktos

Kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Laktosmonohydrat

Makrogol 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

Frovatriptan Sandoz 2,5 mg filmdragerad tablett är förpackad i blisterförpackningar av aluminium/PVC/PE/PCTFE-sampolymer (vit, ogenomskinlig).

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 6 eller 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

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn S, Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30925

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.05.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 18.02.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.05.2021