

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Frotan 2,5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg frovatriptana v obliki frovatriptanijevega sukcinata monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje približno 100 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta Okrogla, bikonveksna, bela filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "m" na eni in "2.5" na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Akutno zdravljenje faze glavobola pri napadih migrene z avro ali brez nje.

Zdravilo Frotan je indicirano za odrasle.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Frovatriptan je treba vzeti čim prej po začetku napada migrene, vendar pa je učinkovit, tudi če je uporabljen pozneje. Frovatriptana se ne sme uporabljati profilaktično.

Če se bolnik ne odzove na prvi odmerek frovatriptana, za isti napad ne sme uporabiti še drugega odmerka, ker ni dokazano, da bi to koristilo.

Frovatriptan se lahko uporabi pri poznejših napadih migrene.

##### *Odrasli (od 18 to 65 leta starosti)*

Priporočeni odmerek frovatriptana je 2,5 mg.

Če se po začetnem izboljšanju migrena ponovi, se lahko vzame drugi odmerek pod pogojem, da je čas med obema odmerkoma vsaj 2 uri.

Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 5 mg na dan.

##### *Pediatrična populacija (do 18. leta starosti)*

Varnost in učinkovitost zdravila FROTAN pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva. Na voljo ni podatkov.

##### *Starejši (po 65. letu starosti)*

Podatkov o uporabi frovatriptana pri bolnikih po 65. letu je še vedno malo. Zato uporaba v tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Frovatriptan je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete je treba pogoltniti cele, z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, ishemično boleznijo srca, koronarnim vazospazmom (npr. Prinzmetalova angina pectoris), boleznijo perifernih žil ali s simptomi ali znaki, ki bi lahko pomenili ishemično bolezen srca.
- Zmerna ali huda hipertenzija ter neobvladana blaga hipertenzija.
- Predhoden cerebrovaskularni inzult (CVI) ali prehodni napad ishemije (TIA).
- Huda okvara jeter (Child-Pugh C).
- Sočasna uporaba frovatriptana z ergotaminom ali derivati ergotamina (vključno z metisergidom) ali drugimi agonisti receptorjev 5-hidroksitriptamina (5-HT<sub>1</sub>).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Frovatriptan se sme uporabljati le, če je diagnoza migrene nedvoumno potrjena.

Frovatriptan ni indiciran za zdravljenje hemiplegijske, bazilarne ali oftalmoplegijske migrene.

Tako kot pri drugih načinih zdravljenja migrenskih napadov je treba pri bolnikih brez predhodne diagnoze migrene ali pri bolnikih, ki imajo migreno z neznačilnimi simptomi, pred začetkom zdravljenja izključiti druge, potencialno resne nevrološke bolezni. Upoštevati je treba, da obstaja pri bolnikih z migreno večje tveganje za določene cerebrovaskularne incidente (npr. CVI ali TIA).

Varnost in učinkovitost frovatriptana, uporabljenega v fazi avre, pred začetkom faze migrenskega glavobola, nista potrjeni.

Tako kot velja za druge agoniste receptorjev 5-HT<sub>1</sub>, tudi frovatriptana ne smejo dobiti bolniki, ki jih ogroža bolezen koronarnih arterij (vključno s hudimi kadilci ali uporabniki nadomestnega zdravljenja z nikotinom) brez predhodnega pregleda srca in ožilja (glejte poglavje 4.3). Posebno pozornost je treba nameniti ženskam po menopavzi in moškim po 40. letu starosti, ki imajo te dejavnike tveganja.

Vendar preiskave srca ne odkrijejo nujno vsakega bolnika z boleznijo srca. V zelo redkih primerih so se med jemanjem agonistov receptorjev 5-HT<sub>1</sub> pojavili resni kardialni incidenti pri bolnikih brez kakšne osnovne kardiovaskularne bolezni.

Uporabo frovatriptana lahko spremljajo prehodni simptomi, med drugim bolečina ali tiščanje v prsih, ki sta lahko močna in zajemata žrelo (glejte poglavje 4.8).

Kadar so takšni simptomi domnevno znak ishemične bolezni srca, bolnik ne sme vzeti nobenega nadaljnjega odmerka frovatriptana in mora opraviti dodatne preiskave.

Bolniki morajo biti poučeni o zgodnjih znakih in simptomih preobčutljivostnih reakcij, vključno s kožnimi boleznimi, angioedemom in anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V primeru resnih alergijskih/preobčutljivostnih reakcijah, je potrebno s frovatriptanskim zdravljenjem takoj prenehati, ponovno pa se ga ne sme več uporabiti.

Z uporabo ergotaminskih zdravil je priporočljivo počakati 24 ur po uporabi frovatriptana. Po uporabi zdravila, ki vsebuje ergotamin, mora do uporabe frovatriptana miniti vsaj 24 ur (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V primeru prepogoste uporabe (večkratna uporaba več dni zapored, kar pomeni nepravilno uporabo zdravila) se zdravilna učinkovina lahko kopiči, to pa privede do povečanja neželenih učinkov.

Čezmerna uporaba kateregakoli analgetika za glavobol lahko poslabša glavobole. Če pride do prekomerne uporabe ali pa se nanjo sumi, naj zdravnik bolniku ustrezno svetuje in zdravljenje prekine. Na možnost migrenskega glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil, je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali dnevne glavobole kljub (ali zaradi) redne uporabe zdravil proti glavobolom.

Ne prekoračite priporočenega odmerka frovatriptana.

Neželeni učinki so lahko pogostejši med sočasno uporabo triptanov (agonistov 5HT<sub>1</sub>) in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zdravilo vsebuje laktozo, zato ga bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, odsotnost encima laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### KONTRAINDIKACIJE SOČASNE UPORABE

###### **Ergotamin, derivati ergotamina (vključno z metisergidom) ali drugi agonisti 5-HT<sub>1</sub>**

Tveganje za hipertenzijo in konstrikcijo koronarnih arterij zaradi aditivnega vazospastičnega učinka, če so uporabljeni sočasno za isti napad migrene (glejte poglavje 4.3).

Učinki so lahko aditivni. Z uporabo frovatriptana je priporočljivo počakati vsaj 24 ur po uporabi ergotaminskih zdravil. Tudi obratno je priporočljivo z uporabo ergotaminskih zdravil počakati 24 ur po uporabi frovatriptana (glejte poglavje 4.4).

##### NEPRIPOROČLJIVA SOČASNA UPORABA

###### **Zaviralci monoaminooksidaze**

Frovatriptan sicer ni substrat MAO-A, vendar ni mogoče izključiti možnega tveganja za serotoninški sindrom ali hipertenzijo (glejte poglavje 5.2).

##### SOČASNA UPORABA, KI ZAHTEVA PREVIDNOST

###### **Selektivni zaviralci sprejema serotonina (citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin)**

Potencialno tveganje za hipertenzijo, koronarno vazokonstrikcijo ali serotoninški sindrom.

Strogo upoštevanje priporočenega odmerka je ključno za preprečitev tega sindroma.

###### **Metilergometrin**

Tveganje za hipertenzijo in konstrikcijo koronarnih arterij.

## **Fluvoksamin**

Fluvoksamin je močan zaviralec citokroma CYP1A2, ki koncentracijo frovatriptana v krvi dokazano poveča za 27% do 49%.

## **Peroralni kontraceptivi**

Pri uporabnicah kontracepcijskih tablet je bila koncentracija frovatriptana 30% večja kot pri ženskah, ki niso uporabljale peroralnih kontraceptivov. Večja pogostnost neželenih učinkov ni opisana.

## **Hypericum perforatum (šentjanževka) (peroralno)**

Tako kot pri drugih triptanih se lahko poveča tveganje za pojav serotoninskega sindroma.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi frovatriptana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo FROTAN se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo kontracepcije, če ni nujno potrebno.

### Dojenje

Ni znano ali se frovatriptan/presnovki izločajo v materino mleko. Frovatriptan in/ali njegovi presnovki se izločajo v mleku doječih podgan z največjo koncentracijo v mleku, ki je štirikrat večja od največje koncentracije v krvi.

Tveganja za dojenčke, ki so dojeni, ni mogoče izključiti.

Zdravilo Frotan ni priporočljivo uporabljati med dojenjem razen, če ni zares potrebno. V takšnem primeru je treba upoštevati 24-urni interval.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Migrena ali zdravljenje s frovatriptanom lahko povzroči zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, naj ocenijo svojo zmožnost za zapletene naloge, kakršna je vožnja, med napadi migrene in po uporabi frovatriptana.

## **4.8 Neželeni učinki**

Frovatriptan je v priporočenem odmerku 2,5 mg dobivalo prek 2.700 bolnikov. Med najpogostejšimi neželenimi učinki (< 10%) so bili omotičnost, utrujenost, parestezije, glavobol in vaskularno zardevanje. Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih preizkušanjih, so bili prehodni, na splošno blagi do zmerni in so minili sami od sebe. Nekateri simptomi, opisani kot neželeni učinki, so lahko spremljajoči simptomi migrene.

Spodnja tabela navaja vse neželene učinke, za katere ocenjujejo, da so povezani z zdravljenjem z 2,5 mg frovatriptana, in so bili v 4 s placebom kontroliranih preizkušanjih pogostejši kot pri placebo. Našteti so po padajoči pogostnosti in po telesnem sistemu. Zbrani neželeni učinki iz obdobja po trženju so označeni z zvezdico\*.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 < 1/1.000	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih
-----------------	------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---

				podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije* (vključno z boleznijo kože, angioedemom in anafilaksijo)
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija	hipoglikemija	
Psihiatrične motnje		anksioznost, nespečnost, zmedenost, živčnost, nemir, depresija, depersonalizacija	nenormalne sanje, osebnostne motnje	
Bolezni živčevja	omotica, parestezije, glavobol, zaspanost, disestezija, hipestezija	disgeusia, tremor, motnje pozornosti, letargija, hiperestezija, sedacija, vrtoglavica, nehotno krčenje mišic	amnezija, hipertoniija, hipotoniija, hiporefleksija, motnje gibanja	
Očesne bolezni	motnje vida	bolečine v očesu, draženje očesa, fotofobija	nočna slepota	
Motnje sluha in labirinta		tinitus, bolečina v ušesu	neugoden občutek v ušesu, okvare sluha, srbenje ušesa, hiperakuza	
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija	bradikardija	miokardni infarkt*, koronarni arteriospazem*
Žilne bolezni	zardevanje	hladne okončine, povečan krvni tlak		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	tiščanje v žrelu	rinitis, sinusitis, faringolaringalna bolečina	epistaksa, kolcanje, hiperventilacija, respiratorne motnje, draženje grla	
Bolezni prebavil	nauzea, suha usta, dispepsija,	driska, disfagija, flatulenca, neugoden	zaprtje, spahovanje, gastroezofagealna	

	bolečine v trebuhu	občutek v trebuhu, abdominalna napihnjenost	refluksna bolezen, sindrom razdraženega črevesja, mehurčki na ustnici, boleče ustnice, spazem požiralnika, mehurčki na ustni sluznici, peptična razjeda, bolečine v žlezah slinavkah, stomatitis, zobobol	
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza	srbenje	eritem, piloerekcija, purpura, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično skeletna togost, mišično skeletne bolečine, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, artralgijska		
Bolezni sečil		polakiurija, poliurija	nokturija, bolečine v ledvicah	
Motnje reprodukcije in dojk			občutljivost dojk	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, neugoden občutek v prsih	bolečine v prsih, občutek vročine, temperaturna intoleranca, bolečine, astenija, žeja, apatija, povečanje energije, bolehnost	pireksija	
Preiskave			povečan bilirubin v krvi, zmanjšan kalcij v krvi, nenormalni rezultati preiskav urina	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			ugriz	

Učinki, opaženi v dveh odprtih, dolgoročnih kliničnih študijah se niso razlikovali od zgoraj naštetih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju frovatriptan tablet je malo. Največji posamični peroralni odmerek frovatriptana, ki so ga prejeli bolniki oz. bolnice z migreno, je bil 40 mg (16-kratni priporočeni klinični odmerek 2,5 mg), največji posamični odmerek, uporabljen pri zdravih moških preiskovancih, pa je bil 100 mg (40-kratni priporočeni klinični odmerek). Pri obeh odmerkih ni bilo drugih neželenih učinkov od naštetih v poglavju 4.8. V po marketinškem obdobju je bil sporočen primer resnega koronarnega vazospazma pri bolniku, ki je 3 zaporedne dneve za profilaktično zdravljenje migrene jemal štirikraten priporočen odmerek, hkrati s tricikličnim antidepresivom. Bolnik je okreval.

Specifičnega antidota za frovatriptan ni. Eliminacijski razpolovni čas frovatriptana je približno 26 ur (glejte poglavje 5.2).

Vpliv hemodialize ali peritonealne dialize na koncentracijo frovatriptana v serumu ni poznan.

#### *Zdravljenje*

V primeru prevelikega odmerjanja frovatriptana je treba bolnika vsaj 48 ur natančno nadzirati in mu zagotoviti vso potrebno podporno terapijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, selektivni agonisti serotoninskih 5-HT<sub>1</sub> receptorjev Oznaka ATC: N02C C 07

Frovatriptan je selektiven agonist receptorjev 5-HT, ki v preizkusih z radioligandi kaže veliko afiniteto za vezavna mesta 5HT<sub>1B</sub> in 5HT<sub>1D</sub>, v funkcijskih bioloških preizkusih pa močan agonistični učinek na receptorjih 5HT<sub>1B</sub> in 5HT<sub>1D</sub>. Je izrazito selektiven za receptorje 5HT<sub>1B/1D</sub> in nima pomembne afinitete za receptorje 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, adrenoreceptorje  $\alpha$  ali histaminske receptorje. Frovatriptan nima pomembne afinitete za vezavna mesta za benzodiazepin.

Frovatriptan domnevno selektivno deluje na zunajmožganske znotrajlobanjske arterije in prepreči njihovo čezmerno razširitev pri migreni. V klinično pomembnih koncentracijah je frovatriptan povzročil konstrikcijo izoliranih človeških možganskih arterij, na izolirane človeške koronarne arterije pa je imel le majhen učinek ali sploh nobenega.

Klinično učinkovitost frovatriptana za zdravljenje migrenskega glavobola in spremljajočih simptomov so raziskali v treh multicentričnih, s placebom kontroliranih študijah. V teh študijah je frovatriptan v odmerku 2,5 mg dosledno prekašal placebo, kar zadeva odziv glavobola 2 in 4 ure po odmerku in čas do prvega odziva. Olajšanje bolečine (zmanjšanje od zmernega ali hudega glavobola do blagega ali do popolnega izginotja) je v 2 urah po frovatriptanu doživelo od 37 do 46% uporabnikov, po placebo pa od 21 do 27%.

Popolno izginotje bolečine je v 2 urah po frovatriptanu doživelo od 9 do 14% uporabnikov, po placebo pa od 2 do 3%. Največji učinek je s frovatriptanom dosežen v 4 urah.

V klinični študiji, ki je primerjala 2,5 mg frovatriptana s 100 mg sumatriptana, je bil frovatriptan v odmerku 2,5 mg po 2 in 4 urah nekoliko manj učinkovit od sumatriptana v odmerku 100 mg. Pogostnost neželenih pojavov je bila po 2,5 mg frovatriptana nekoliko manjša kot po 100 mg sumatriptana. Nobena študija ni primerjala 2,5 mg frovatriptana in 50 mg sumatriptana.

Pri starejših preiskovancih v dobrem zdravstvenem stanju so po enkratnem peroralnem odmerku 2,5 mg frovatriptana pri nekaterih zabeležili prehodne spremembe sistoličnega krvnega tlaka (v normalnih mejah).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po uporabi posamičnega 2,5-mg odmerka pri zdravih preiskovancih je bila povprečna največja koncentracija frovatriptana v krvi ( $C_{max}$ ), dosežena med 2. in 4. uro, 4,2 ng/ml pri moških in 7,0 ng/ml pri ženskah. Povprečna površina pod krivuljo (AUC) je bila pri moških 42,9 ng.h/ml in pri ženskah 94,0 ng.h/ml.

Biološka uporabnost po peroralni uporabi je bila pri moških 22% in pri ženskah 30%. Farmakokinetika frovatriptana je bila pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih z migreno podobna. Pri bolnikih se farmakokinetični parametri med napadom migrene niso razlikovali od tistih v obdobjih med napadi.

V odmernem območju, uporabljenem v kliničnih študijah (od 1 mg do 40 mg), je bila farmakokinetika frovatriptana na splošno linearna.

Hrana ni pomembno vplivala na biološko uporabnost frovatriptana, je pa povzročila rahlo, približno 1-urno zapoznitev  $t_{max}$ .

### Porazdelitev

Po intravenski uporabi 0,8 mg frovatriptana je bil volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja pri moških 4,2 l/kg in pri ženskah 3,0 l/kg.

Vezava frovatriptana na beljakovine v serumu je bila nizka (približno 15%). Reverzibilna vezava na krvne celice je bila v stanju dinamičnega ravnovesja približno 60%; razlik med moškimi in ženskami ni bilo. Razmerje kri:plazma je bilo v ravnovesju okrog 2:1.

### Biotransformacija

Po uporabi 2,5 mg radioaktivno označenega frovatriptana pri zdravih moških preiskovancih se je 32% odmerka izločilo v urinu in 62% v blatu. V urinu izločene radioaktivno označene spojine so bile nespremenjeni frovatriptan, hidrosifrovatriptan, N-acetil-dezmetilfrovatriptan, hidroksi-N-acetil-dezmetilfrovatriptan, dezmetilfrovatriptan in več drugih, manj pomembnih presnovkov. Afiniteta dezmetilfrovatriptana za receptorje 5-HT<sub>1</sub> je približno 3-krat manjša kot afiniteta matične spojine. N-acetil-dezmetilfrovatriptan ima zanemarljivo afiniteto za receptorje 5-HT<sub>1</sub>. Aktivnost drugih presnovkov ni raziskana.

Rezultati raziskav *in vitro* so prinesli trdne dokaze, da je CYP1A2 tisti citokrom izoencima P450, ki je v prvi vrsti vključen v presnovo frovatriptana. Frovatriptan *in vitro* ne zavira in ne inducira CYP1A2. Frovatriptan ne zavira humanih monoaminooksidaznih (MAO) encimov ali izoencimov citokroma P450. Zato ima le majhen potencial za medsebojno delovanje z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Frovatriptan ni substrat MAO.

#### Izločanje

Eliminacija frovatriptana je dvofazna, s prevladujočo distribucijsko fazo med 2. in 6. uro. Povprečni sistemski očistek pri moških je 216 ml/min in pri ženskah 132 ml/min. Pri moških gre na račun ledvičnega očistka 38% (82 ml/min), pri ženskah pa 49% (65 ml/min) celotnega očistka. Terminalni eliminacijski razpolovni čas je približno 26 ur, ne glede na spol preiskovancev, vendar pa terminalna eliminacijska faza prevlada šele po približno 12 urah.

#### Spol

Pri moških sta vrednosti AUC in  $C_{max}$  frovatriptana približno 50% manjši kot pri ženskah. Vsaj deloma je vzrok za to sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov. Glede na učinkovitost oz. varnost 2,5-mg odmerka v klinični uporabi odmerka ni treba prilagajati po spolu (glejte poglavje 4.2).

#### Starejši

Pri zdravih starejših preiskovancih (starih od 65 do 77 let) je AUC pri moških 73%, pri ženskah pa za 22% večja kot pri mlajših preiskovancih (starih od 18 do 37 let).  $t_{max}$  in  $t_{1/2}$  se med tema populacijama nista razlikovala (glejte poglavje 4.2).

#### Okvara ledvic

Sistemska izpostavljenost frovatriptanu in njegov  $t_{1/2}$  se pri moških in ženskah z okvaro ledvic (očistek kreatinina 16–73 ml/min) nista pomembno razlikovala od tistih pri zdravih preiskovancih.

#### Okvara jeter

Po peroralni uporabi pri moških in ženskah, starih od 44 do 57 let, z blago do zmerno okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu), je bila povprečna koncentracija frovatriptana v krvi v območju, zabeleženem pri zdravih mladih in pri starejših preiskovancih. Farmakokinetičnih podatkov ali kliničnih izkušenj s frovatriptanom pri osebah s hudo okvaro jeter ni (glejte poglavje 4.3).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti po enkratni ali ponavljajoči se uporabi so predklinične učinke opazili le pri stopnjah izpostavljenosti, ki so presegale največjo izpostavljenost pri človeku.

Standardne študije genotoksičnosti niso pokazale klinično pomembnega genotoksičnega potenciala frovatriptana.

Frovatriptan je bil fetotoksičen pri podganah, pri kuncih pa so fetotoksičnost ugotovili le pri ravni odmerkov, ki so bili toksični za mater.

V standardnih študijah kancerogenosti na glodalcih in študijah na miših p53 (+/-) se frovatriptan ni izkazal za potencialno kancerogenega pri izpostavljenostih, znatno večjih od pričakovanih pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat

*Obloga tablete:*

Opadry bela:  
hipromeloza (E 464)  
titanov dioksid (E 171)  
brezvodna laktoza  
makrogol 3000  
triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisna pakiranja iz PVC/PE/PVDC/aluminija z 1, 2, 3, 4, 6 in 12 tabletami.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Menarini International O.L.S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611  
Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/00660/001-007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05.04.2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 11.01.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 6. 2021