

Eumitan 2,5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Frovatriptan (als Succinatmonohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: ungefähr 100 mg Lactose pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Runde bikonvexe weiße Filmtablette mit der Prägung „m“ auf einer Seite und „2,5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EUMITAN wird angewendet beim Erwachsenen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von - Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Frovatriptan sollte möglichst früh nach Einsetzen eines Migräneanfalls eingenommen werden. Das Arzneimittel ist aber auch dann wirksam, wenn es zu einem späteren Zeitpunkt eingenommen wird. Frovatriptan darf nicht zur Prophylaxe eingenommen werden. Wenn ein Patient auf die erste Dosis Frovatriptan nicht anspricht, soll für denselben Anfall keine zweite Dosis eingenommen werden, da keine Vorteile durch eine zweite Einnahme nachgewiesen wurden.

Frovatriptan kann bei späteren Migräneanfällen wieder verwendet werden.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Frovatriptan beträgt 2,5 mg.

Wenn die Migräne nach einer ersten Besserung wiederkehrt, kann eine zweite Dosis eingenommen werden. Voraussetzung ist aber, dass zwischen den beiden Einnahmen ein Intervall von mindestens 2 Stunden liegt.

Die Gesamttagesdosis darf 5 mg/Tag nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EUMITAN ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen (65 Jahre oder älter)

Es gibt nur beschränkte Daten über die Anwendung von Frovatriptan bei Patienten über 65 Jahren. Die Anwendung in dieser Kategorie von Patienten wird daher nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Frovatriptan ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten im Ganzen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, ischämischer Herzkrankheit, koronarem Vasospasmus (z.B. Prinzmetal-Angina), peripherer Gefäßerkrankung, Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer ischämischen Herzkrankheit.
- Mäßig schwere oder schwere Hypertonie, unbehandelte leichte Hypertonie.
- Früherer zerebrovaskulärer Insult (CVA) oder transitorische ischämische Attacke (TIA).
- Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C).
- Gleichzeitige Verabreichung von Frovatriptan mit Ergotamin oder Ergotamin-Derivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-Hydroxytryptamin (5-HT₁)-Rezeptoragonisten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frovatriptan darf nur angewendet werden, wenn die Migräne-Diagnose eindeutig feststeht. Frovatriptan ist nicht für die Behandlung von hemiplegischer, basilarer oder ophthalmologischer Migräne bestimmt. Wie bei anderen Behandlungen von Migräneanfällen müssen vor Behandlung der Kopfschmerzen bei Patienten ohne frühere Migränediagnose oder bei Migräne-Patienten mit atypischen Symptomen andere potenziell schwerwiegende neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Es ist zu

beachten, dass Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte zerebrale Gefäßerkrankungen (z.B. CVA oder TIA) aufweisen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Frovatriptan bei Verabreichung während der Auraphase, vor der Kopfschmerzphase der Migräne, wurden nicht erwiesen.

Wie bei anderen 5-HT₁-Rezeptoragonisten darf Frovatriptan nicht Patienten verabreicht werden, die ein Risiko für koronare Arterienerkrankung (KHK) aufweisen, einschließlich Patienten, die stark rauchen oder ein Nikotinersatzmittel ohne vorherige kardiovaskuläre Untersuchung anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Aufmerksamkeit muss Frauen in der Postmenopause und Männern über 40 Jahren mit diesen Risikofaktoren gewidmet werden. Diese Untersuchungen können jedoch nicht jeden Patienten mit Herzkrankheit aufdecken. In sehr seltenen Fällen traten bei Patienten ohne zugrundeliegende Herz-Kreislauf-Erkrankung unter Einnahme von 5-HT₁-Agonisten schwerwiegende kardiale Ereignisse auf.

Die Verabreichung von Frovatriptan kann mit vorübergehenden Symptomen, einschließlich Schmerzen im Brustraum oder Engegefühl, verbunden sein, die stark sein und bis in den Hals ausstrahlen können (siehe Abschnitt 4.8).

Wird angenommen, dass die Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung hinweisen, sollen keine weiteren Dosen Frovatriptan genommen werden und zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Patienten sollten über erste Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion inklusive Hautbeschwerden, Angioödeme und Anaphylaxie informiert werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer schwerwiegenden allergischen Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Frovatriptan sofort abgebrochen werden und es darf nicht wieder angewandt werden.

Es wird empfohlen, nach Verabreichung von Frovatriptan vor Einnahme eines Medikaments vom Ergotamintyp 24 Stunden zu warten. Nach Verabreichung eines Ergotamin enthaltenden Präparats sollten mindestens 24 Stunden abgewartet werden, bevor Frovatriptan verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Im Falle einer zu häufigen Anwendung (wiederholte Verabreichung mehrere Tage hintereinander entspricht einem Missbrauch des Arzneimittels), kann der Wirkstoff akkumulieren, was zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führt.

Längere Anwendung jeder Art von Schmerzmitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn man diese Erfahrung gemacht hat oder diesen Sachverhalt vermutet, sollte man ärztlichen Rat einholen und die Behandlung abbrechen. Die Möglichkeit von MOH sollte bei Patienten mit häufigen oder täglichen Kopfschmerzen trotz (oder aufgrund) regelmäßiger Einnahme von Kopfschmerzmedikamenten in Betracht gezogen werden.

Die empfohlene Dosierung von Frovatriptan darf nicht überschritten werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, einem Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Nebenwirkungen können unter der gleichzeitigen Anwendung von Triptanen (5-HT- Agonisten) und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, häufiger auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte gleichzeitige Anwendung

Ergotamin und Ergotamin-Derivate (einschließlich Methysergid) und andere 5HT₁- Agonisten:

Risiko von Hypertonie und Konstriktion der Koronararterien aufgrund zusätzlicher vasospastischer Wirkungen bei gleichzeitiger Verwendung für denselben Migräneanfall (siehe Abschnitt 4.3).

Die Wirkungen können additiv sein. Es wird empfohlen, nach Verabreichung von Präparaten vom Ergotamintyp mindestens 24 Stunden zu warten, bevor Frovatriptan verabreicht wird. Umgekehrt wird empfohlen, nach Verabreichung von Frovatriptan 24 Stunden zu warten, bevor ein Präparat vom Ergotamintyp verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung

Monoaminoxidase-Hemmer

Obwohl Frovatriptan kein Substrat für MAO-A ist, kann jedoch ein mögliches Risiko eines Serotonin-Syndroms oder einer Hypertonie nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsicht erfordernde gleichzeitige Anwendung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin).

Mögliches Risiko für Hypertonie, koronare Vasokonstriktion oder Serotonin-Syndrom.

Die strenge Einhaltung der empfohlenen Dosis ist ein wichtiger Faktor für die Vermeidung dieses Syndroms.

Methylergometrin

Risiko einer Hypertonie, Konstriktion von Koronararterien.

Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein potenter Inhibitor von Cytochrom CYP1A2, der zu einem Anstieg des Blutspiegels von Frovatriptan um 27-49% führt.

Orale Kontrazeptiva

Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, waren die Konzentrationen von Frovatriptan um 30% höher als bei Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen. Es wurde über kein verstärktes Auftreten von Nebenwirkungen berichtet.

Hypericum perforatum (Johanniskraut) (orale Anwendung)

Wie bei anderen Triptanen kann das Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms erhöht sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur limitierte Daten für die Anwendung von Frovatriptan bei schwangeren Frauen. In Tierstudien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für Menschen ist nicht bekannt. EUMITAN ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter die nicht verhüten nicht empfohlen, außer wenn dies absolut nötig ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Frovatriptan oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Frovatriptan und/oder seine Metabolite werden in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden. Die maximale Konzentration in der Milch ist dabei um das Vierfache höher als die maximalen Blutspiegel. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. EUMITAN ist in der Stillzeit nicht empfohlen, außer wenn dies absolut nötig ist. In diesem Fall muss ein 24-stündiges Zeitintervall eingehalten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinendurchgeführt.

Migräne oder die Behandlung mit Frovatriptan kann Somnolenz verursachen. Daher sollten die Patienten angewiesen werden, ihre Fähigkeit komplexe Tätigkeiten zu verrichten, wie das Lenken von Fahrzeugen während eines Migräneanfalls und nach der Einnahme von Frovatriptan, zu überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

Frovatriptan wurde an über 2.700 Patienten in der empfohlenen Dosis von 2,5 mg verabreicht, wobei die häufigsten Nebenwirkungen (< 10%) Schwindel, Müdigkeit, Parästhesie, Kopfschmerzen und vaskulärer Flush waren. Die in klinischen Studien mit Frovatriptan berichteten Nebenwirkungen waren nur vorübergehend, im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich spontan wieder zurück. Einige der als Nebenwirkungen berichteten Symptome können als Begleitsymptome der Migräne angesehen werden.

Die untenstehende Tabelle zeigt alle Nebenwirkungen, die als in Zusammenhang mit der Behandlung von 2,5 mg Frovatriptan stehend angesehen werden und die in den 4 Placebo-kontrollierten Studien eine größere Inzidenz als Placebo aufwiesen. Sie sind in sinkender Häufigkeit nach Körpersystem aufgelistet.

Nebenwirkungen, die nach der Zulassung gesammelt wurden sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Organklasse	Sehr häufig > 1/10	Häufig $\geq 1/100$ < 1/10	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ < 1/100	Selten $\geq 1/10.000$ < 1/1.000	Sehr - selten $\leq 1/10000$	Unbekannt (kann mit den vorliegenden Daten nicht bestimmt werden)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie		

Störungen des Immunsystems						Überempfindlichkeitsreaktionen* (inkl. Hautbeschwerden, Angioödeme und Anaphylaxie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Dehydrierung	Hypoglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Nervosität, Agitation, Depression, Depersonalisierung	abnorme Träume, Persönlichkeitsstörung		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Parästhesie, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Dysästhesie, Hypoästhesie	Dysgeusie, Tremor, Aufmerksamkeitsstörung, Lethargie, Hyperästhesie, Sedierung, Drehschwindel, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Amnesie, - Hypertonie, - Hypotonie, - Hyporeflexie, Bewegungsstörung		
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Augenschmerzen, Augenirritation, Photophobie	Nachtblindheit		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Ohrenscherzen, ,	Ohrbeschwerden, Ohrstörung, Ohrjucken, Hyperacusis		
Herz-erkrankungen			Herzklopfen, Tachykardie	Bradykardie		Myokardinfarkt*, Spasmen der Koronararterien
Gefäß-erkrankungen		Flush	Periphere, Kälte, Bluthochdruck			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rachenenge	Rhinitis, Sinusitis, Hals-Rachen-Schmerzen	Nasenbluten, Schluckauf, Hyperventilation, Atembeschwerden, Rachenirritationen		

Störungen des Gastrointestinal- Systems		Nausea, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Diarrhoe, Dysphagie, Flatulenz, Bauchbeschwerden, Bauchblähung	Verstopfung, Aufstoßen, gastro-ösophagealer Reflux, Reizdarmsyndrom, Lippenbläschen, Lippenschmerzen, Ösophagus-Spasmus, -Bläschen auf der Mundschleimhaut, peptischer Ulcus, Speicheldrüsenschmerzen, Stomatitis, Zahnschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrosis	Pruritis	Erythem, Piloarreaktion, Purpura, Urticaria		
Skelettmuskulatur- und Bindegeweserkrankungen			Skelettmuskuläre Steifheit, Skelettmuskuläre Schmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakiurie, Polyurie	Nykturie, Nierenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Brustspannen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Brustbeschwerden	Brustschmerzen, Hitzegefühl, Temperaturintoleranz, Schmerzen, Asthenie, Durst, Schwerfälligkeit, erhöhte Tatkraft, Unwohlsein	Pyrexie		
Untersuchungen				Erhöhter Blutbilirubinspiegel, verminderter Blutcalciumspiegel, -abnorme -		

				Urinalysen		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				Bisse		

In zwei offenen klinischen Langzeitstudien unterschieden sich die Nebenwirkungen nicht von den oben aufgelisteten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen über eine Überdosierung mit Frovatriptan-Tabletten. Die maximale orale Einzeldosis Frovatriptan, die männlichen und weiblichen Patienten mit Migräne verabreicht wurde, betrug 40 mg (die 16fache klinische Richtdosis von 2,5 mg) und die maximale Einzeldosis, die gesunden männlichen Probanden verabreicht wurde, betrug 100 mg (die 40fache klinische Richtdosis). Beide Dosen waren mit keinen anderen als den in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen verbunden. Es wurde jedoch post-Marketing über einen schwerwiegenden Fall von koronarem Vasospasmus als Folge der Einnahme von der vierfachen empfohlenen Dosis von Frovatriptan an drei aufeinander folgenden Tagen bei einem Patienten berichtet, der zur Migräneprophylaxe gleichzeitig ein trizyklisches Antidepressivum einnahm. Der Patient ist genesen.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Frovatriptan. Die Eliminationshalbwertszeit von Frovatriptan liegt bei ca. 26 Stunden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Wirkungen von Hämodialyse oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentrationen von Frovatriptan sind unbekannt.

Behandlung

Bei einer Überdosierung mit Frovatriptan sollte der Patient mindestens 48 Stunden lang engmaschig überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Selektive Serotonin-5-HT₁-Agonisten (N: zentrales Nervensystem)

ATC-Code: N02C C07

Frovatriptan ist ein selektiver Agonist für 5-HT-Rezeptoren, der in Radioliganden-Assays mit hoher Affinität an die 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Bindungsstellen bindet und in funktionellen Bioassays ausgeprägte agonistische Wirkungen an 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}-Rezeptoren ausübt. Er zeigt ausgeprägte Selektivität für die 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren und weist keine signifikante Affinität für die 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₆-, α -Adrenorezeptoren oder Histaminrezeptoren auf. Frovatriptan hat keine signifikante Affinität für die Benzodiazepin-Bindungsstellen.

Es wird angenommen, dass Frovatriptan selektiv an den extrazerebralen, intrakraniellen Arterien wirkt und so die übermäßige Dilatation dieser Gefäße bei einem Migräneanfall verhindert. Bei klinisch relevanten Konzentrationen führte Frovatriptan zu Konstriktion isolierter humaner Zerebralarterien mit geringer oder fehlender Wirkung auf isolierte humane Koronararterien.

Die klinische Wirksamkeit von Frovatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen und den Begleitsymptomen wurde in drei multizentrischen placebokontrollierten Studien untersucht. In diesen Studien war Frovatriptan 2,5 mg dem Placebo in Bezug auf das Ansprechen der Kopfschmerzen 2 und 4 Stunden nach der Verabreichung und der Zeit bis zum ersten Ansprechen stets überlegen. Die Schmerzlinderung (Reduktion von mäßig starken bis starken Kopfschmerzen zu leichten bis keinen Kopfschmerzen) nach 2 Stunden betrug 37- 46% für Frovatriptan und 21-27% für Placebo.

Eine vollständige Schmerzlinderung nach 2 Stunden fand sich bei 9-14% der Fälle unter

Frovatriptan und 2-3% unter Placebo. Die maximale Wirksamkeit wird mit Frovatriptan nach 4 Stunden erreicht.

In einer klinischen Studie, in der Frovatriptan 2,5 mg mit Sumatriptan 100 mg verglichen wurde, war die Wirksamkeit von Frovatriptan 2,5 mg nach 2 und 4 Stunden geringfügig geringer als jene von Sumatriptan 100 mg. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war mit Frovatriptan 2,5 mg geringfügig niedriger als mit Sumatriptan 100 mg. Es wurde noch keine Studie durchgeführt, in der Frovatriptan 2,5 mg mit Sumatriptan 50 mg verglichen wurde.

Bei älteren Personen in gutem Gesundheitszustand wurden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von Frovatriptan 2,5 mg vorübergehende Veränderungen des systolischen arteriellen Blutdrucks (innerhalb der Normwerte) beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 2,5 mg an gesunden Probanden betrug die mittlere maximale Blutkonzentration von Frovatriptan (C_{max}), die zwischen 2 und 4 Stunden erreicht wurde, bei Männern 4,2 ng/ml und bei Frauen 7,0 ng/ml. Die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 42,9 und 94,0 ng.h/ml bei Männern bzw. Frauen.

Die orale Bioverfügbarkeit betrug 22% bei Männern und 30% bei Frauen. Die Pharmakokinetik von Frovatriptan war bei Probanden und Migränepatienten ähnlich, und es gab keinen Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern der Patienten während einer Migräneattacke oder zwischen den Attacken.

Frovatriptan zeigte generell eine lineare Pharmakokinetik über den Dosisbereich in klinischen Studien (1 mg bis 40 mg).

Nahrung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Frovatriptan, verzögerte aber t_{max} geringfügig um ca. 1 Stunde.

Verteilung

Das Steady-state-Volumen der Verteilung von Frovatriptan nach intravenöser Verabreichung von 0,8 mg betrug 4,2 l/kg bei Männern und 3,0 l/kg bei Frauen.

Die Bindung von Frovatriptan an Serumproteine war niedrig (ca. 15%). Die reversible Bindung an Blutzellen im Steady state lag bei ca. 60%, wobei es zwischen Männern und Frauen keinen Unterschied gab. Das Blut/Plasma-Verhältnis lag bei ca. 2:1 im Gleichgewicht.

Biotransformation

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Frovatriptan 2,5 mg an männliche Probanden wurden 32% der Dosis im Urin und 62% in den Faezes wiedergefunden. Bei den radioaktiv markierten Verbindungen, die mit dem Urin ausgeschieden wurden, handelte es sich um unverändertes Frovatriptan, Hydroxy-Frovatriptan, N-Acetyl-desmethyl-Frovatriptan, Hydroxy-N-Acetyl-desmethyl-Frovatriptan und Desmethyl-Frovatriptan, sowie mehrere andere geringfügigere Metaboliten. Desmethyl-Frovatriptan wies eine um etwa das 3fache geringere Affinität zu den 5-HT₁-Rezeptoren auf als die Mutterverbindung. N-Acetyl-desmethyl-Frovatriptan zeigte eine vernachlässigbare Affinität zu den 5-HT₁-Rezeptoren. Die Aktivität der anderen Metaboliten wurde nicht untersucht.

Die Ergebnisse von in-vitro Studien lieferten aussagekräftige Hinweise darauf, dass CYP1A2 das Cytochrom P450 Isoenzym ist, das hauptsächlich am Metabolismus von Frovatriptan beteiligt ist. - Frovatriptan hemmt oder induziert CYP1A2 in vitro nicht.

Frovatriptan ist kein Hemmer der menschlichen Monoaminoxidase (MAO)-Enzyme oder der Cytochrom P450 Isoenzyme und hat daher ein geringes Potential für Arzneimittelinteraktionen (siehe Abschnitt 4.5).

Frovatriptan ist kein Substrat für MAO.

Elimination

Die Elimination von Frovatriptan ist biphasisch mit einer vorherrschenden Distributionsphase zwischen 2 und 6 Stunden. Die mittlere systemische Clearance betrug 216 und 132 ml/min bei Männern bzw. Frauen. Die renale Clearance machte 38% (82 ml/min) und 49% (65 ml/min) der totalen Clearance bei Männern bzw. Frauen aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt unabhängig vom Geschlecht der Personen ungefähr 26 Stunden, die terminale Eliminationsphase wird jedoch erst nach etwa 12 Stunden dominant.

Geschlecht

Die AUC und C_{max} -Werte von Frovatriptan sind bei Männern niedriger (um ca. 50%) als bei Frauen. Dies liegt zumindest teilweise an der gleichzeitigen Verabreichung oraler Kontrazeptiva. Aufgrund der Wirksamkeit oder Sicherheit der 2,5 mg-Dosis in der klinischen Anwendung ist eine Dosisanpassung bei den Geschlechtern nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Personen

Bei älteren Probanden (65 bis 77 Jahre) ist die AUC im Vergleich mit jüngeren Probanden (18 bis

37 Jahre) um 73% bei Männern und um 22% bei Frauen erhöht. Es fand sich kein Unterschied in t_{\max} oder $t_{1/2}$ zwischen den beiden Gruppen (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Die systemische Exposition mit Frovatriptan und $t_{1/2}$ waren bei männlichen und weiblichen Probanden mit Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 16-73 ml/min) im Vergleich mit Probanden nicht signifikant unterschiedlich.

Leberinsuffizienz

Nach oraler Verabreichung waren die mittleren Blutkonzentrationen von Frovatriptan bei männlichen und weiblichen Probanden im Alter von 44 bis 57 Jahren mit leichter bis mäßig schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Grade A und B) innerhalb des Bereichs, der bei jungen und älteren Probanden beobachtet worden war. Bei Probanden mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine pharmakokinetischen oder klinischen Erfahrungen mit Frovatriptan vor (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Einzel- oder Mehrfachgabe wurden präklinische Wirkungen nur bei Expositionsspiegeln beobachtet, die über dem maximalen Expositionsspiegel beim Menschen lagen.

Genotoxische Standarduntersuchungen zeigten kein klinisch relevantes genotoxisches Potential von Frovatriptan. Frovatriptan war bei Ratten fötotoxisch, während bei Kaninchen Fötotoxizität nur bei für die Muttertiere toxischen Dosisspiegeln beobachtet wurde.

In Standardkarzinogenitätsstudien an Nagern und in Studien an p53 (+/-)-Mäusen mit einer beträchtlich höheren Belastung als der beim Menschen vorgesehenen erwies sich Frovatriptan als nicht potentiell kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose, wasserfrei

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Opadry weiß:

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Lactose, wasserfrei

Macrogol 3000

Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister: 3 Jahre

Flasche: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Blister: Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren. Flasche: Zum Schutz vor Feuchtigkeit die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere HDPE-Flaschen, die 30 Filmtabletten enthalten.

PVC/PE/ACLAR/Aluminium- Blisterpackungen mit 1, 2, 3, 4, 6 oder 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung:

Menarini International Operations Luxembourg SA

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

8. Zulassungsnummer

1-24486

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. April 2002 / 31. Oktober 2006.

10. Stand der Information

November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

2 und 6 Filmtabletten.