

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Migard** 2,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg frowatryptanu (*Frovatriptanum*) w postaci bursztynianu jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: około 100 mg laktozy w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane oznaczone literą “m” na jednej stronie i cyfrą “2,5” na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie ostrych napadów migreny z aurą lub bez aury.

Migard jest wskazany do stosowania u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Frowatryptan należy zażyć jak najszybciej po rozpoczęciu napadu migreny, chociaż jest także skuteczny w późniejszej fazie. Nie należy stosować frowatryptanu zapobiegawczo.

Jeśli u pacjenta nie wystąpi reakcja na pierwszą dawkę frowatryptanu, nie należy przyjmować drugiej dawki w tym samym napadzie migreny, ponieważ nie wykazano, że może przynieść to jakkolwiek korzyść.

Frowatryptan można stosować w kolejnych napadach migreny.

#### *Dorośli (w wieku 18 do 65 lat)*

Zalecana dawka frowatryptanu wynosi 2,5 mg.

Jeśli po początkowej poprawie migrena nawróci, można przyjąć drugą dawkę leku, pod warunkiem, że od czasu przyjęcia pierwszej dawki upłynęły co najmniej 2 godziny.

Całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 5 mg na dobę.

#### *Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku w tej grupie wiekowej. Nie ma dostępnych danych.

*Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Z powodu niewystarczających danych dotyczących stosowania frowatryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Stosowanie frowatryptanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, skurczem naczyń wieńcowych (np. angina Prinzmetal), chorobą naczyń obwodowych oraz pacjenci, u których występują objawy podmiotowe lub przedmiotowe typowe dla choroby niedokrwiennej serca.
- Umiarkowanie ciężkie lub ciężkie nadciśnienie tętnicze, niekontrolowane łagodne nadciśnienie tętnicze.
- Udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischaemic attack) w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C wg Child-Pugh).
- Jednoczesne podawanie frowatryptanu i ergotaminy lub pochodnych ergotaminy (w tym metyzergidu) lub innych agonistów receptora 5-hydroksytryptaminy (5-HT<sub>1</sub>).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Frowatryptan należy stosować jedynie, gdy jednoznacznie rozpoznano migrenę.

Nie zaleca się stosowania frowatryptanu w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej ani okoporażnej.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych sposobów leczenia napadów migreny, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez uprzednio rozpoznanej migreny oraz u pacjentów z rozpoznaną migreną lecz zgłaszających nietypowe objawy, niezbędne jest wykluczenie innych, potencjalnie ciężkich neurologicznych chorób. Należy pamiętać, że u pacjentów z migreną jest zwiększone ryzyko niektórych incydentów naczyniowo-mózgowych (np. udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny).

Bezpieczeństwo i skuteczność podawania frowatryptanu w fazie aury, przed wystąpieniem bólu głowy w migrenie, nie zostały ustalone.

Podobnie jak innych agonistów receptora 5-HT<sub>1</sub>, frowatryptanu nie wolno stosować u pacjentów z grupy ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących dużo papierosów lub stosujących leczenie substytucyjne nikotyną, zanim nie przeprowadzi się u nich oceny układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3). Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po menopauzie oraz mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują powyższe czynniki ryzyka.

Istnieje ryzyko, że za pomocą badania kardiologicznego nie zostaną rozpoznane choroby serca u wszystkich pacjentów, u których one występują. W bardzo rzadkich przypadkach ciężkie incydenty sercowe występowały u pacjentów bez choroby układu sercowo-naczyniowego, przyjmujących leki z grupy agonistów receptora 5-HT<sub>1</sub>.

Podczas podawania frowatryptanu mogą wystąpić przemijające objawy, w tym bóle w klatce piersiowej lub uczucie ucisku, który może być silny i obejmować gardło (patrz punkt 4.8).

Gdy wystąpią takie objawy, które mogą wskazywać na chorobę niedokrwinną serca, nie należy podawać następnych dawek frowatryptanu. Należy natomiast przeprowadzić dodatkowe badania diagnostyczne.

Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach i symptomach nadwrażliwości, w tym zaburzeń skórnych, obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości, należy przerwać podawanie frowatryptanu i ponownie nie wznawiać leczenia.

Zaleca się, aby po zastosowaniu frowatryptanu zachować co najmniej 24-godzinną przerwę przed podaniem leku z grupy pochodnych ergotaminy. Po podaniu preparatu zawierającego ergotaminę powinny upłynąć co najmniej 24 godziny zanim zostanie podany frowatryptan (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

W przypadku zbyt częstego stosowania preparatu (podawanie kolejnych dawek leku przez kilka dni pod rząd, co jest nieprawidłowym stosowaniem produktu), substancja czynna może się kumulować w organizmie, prowadząc do nasilenia działań niepożądanych.

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeżeli u pacjenta występuje lub jest podejrzana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków.

Nie należy przyjmować dawki frowatryptanu większej niż zalecana.

Ten lek zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

Działania niepożądane tryptanów (agonistów receptorów 5HT) mogą występować częściej u osób przyjmujących jednocześnie preparaty ziołowe, zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

**PRZECIWWSKAZANE JEST JEDNOCZESNE PODAWANIE FROWATRYPTANU Z:**

**Ergotaminą i pochodnymi ergotaminy (w tym z metyzergidem) oraz innymi agonistami receptora 5 HT<sub>1</sub>**

Podczas jednoczesnego ich stosowania z frowatryptanem w leczeniu napadu migreny, istnieje ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz skurczu tętnic wieńcowych spowodowane addytywnym działaniem naczynioskurczowym (patrz punkt 4.3).

Działania mogą być addytywne. Zaleca się zachowanie co najmniej 24-godzinnej przerwy pomiędzy podaniem preparatu zawierającego ergotaminę a podaniem frowatryptanu. Natomiast po podaniu frowatryptanu należy odczekać co najmniej 24 godziny, zanim poda się lek z grupy pochodnych ergotaminy (patrz punkt 4.4).

#### NIE ZALECA SIĘ JEDNOCZESNEGO PODAWANIA FROWATRYPTANU Z:

##### **Inhibitorami monoaminooksydazy**

Frowatryptan nie jest substratem dla MAO-A, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego lub nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.2).

#### NALEŻY ZACHOWAĆ OSTROŻNOŚĆ STOSUJĄC FROWATRYPTAN JEDNOCZEŚNIE Z:

**Selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny** (citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina)

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, skurczu tętnic wieńcowych lub zespołu serotoninowego.

W zapobieganiu wystąpieniu tego zespołu największe znaczenie ma ściśle przestrzeganie zalecanego dawkowania.

##### **Metylergometryną**

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, skurczu tętnic wieńcowych.

##### **Fluwoksamina**

Fluwoksamina jest silnym inhibitorem cytochromu CYP1A2 i wykazano, że zwiększa stężenie frowatryptanu w osoczu o 27-49%.

##### **Doustnymi środkami antykoncepcyjnymi**

U kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne stężenia frowatryptanu były o 30% większe, niż u kobiet nie stosujących doustnej antykoncepcji. Nie zanotowano zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentek.

##### ***Hypericum perforatum* (ziele dziurawca podawane doustnie)**

Podobnie jak w przypadku innych tryptanów może zwiększać się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest danych lub dostępne dane dotyczące stosowania frowatryptanu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że lek działa toksycznie na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi jest nieznane. Migard nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy frowatryptan lub jego metabolity przenikają do ludzkiego mleka. Frowatryptan i (lub) jego metabolity przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji i osiągają stężenia czterokrotnie większe niż maksymalne stężenia leku we krwi. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt karmionych piersią.

Nie zaleca się podawania frowatryptanu kobietom karmiącym piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W takim przypadku musi być zachowana 24-godzinna przerwa.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Migrena lub leczenie frowatryptanem mogą powodować senność. Należy poradzić pacjentom, aby w czasie napadów migreny i po podaniu frowatryptanu ocenili swoją zdolność do wykonywania złożonych zadań, takich jak kierowanie pojazdem mechanicznym.

### **4.8 Działania niepożądane**

Frowatryptan podawano ponad 2700 pacjentom w zalecanej dawce 2,5 mg. Najczęstsze działania niepożądane (<10%) obejmowały zawroty głowy, zmęczenie, parestezje, ból głowy, zaczerwienienie skóry i uderzenia gorąca. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, w których stosowano frowatryptan, miały charakter przemijający, zazwyczaj były łagodne do umiarkowanych i ustępowały samoistnie. Niektóre z objawów zgłaszanych jako działania niepożądane mogą być objawami towarzyszącymi migrenie.

Poniżej zamieszczona tabela zawiera wszystkie działania niepożądane, które uznano za związane z leczeniem frowatryptanem w dawce 2,5 mg i które występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących lek niż w grupie przyjmującej placebo, w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Zamieszczono je według zmniejszającej się częstości występowania i według układów i narządów organizmu. Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały oznaczone gwiazdką.

| Klasyfikacja układów i narządów     | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥1/100 <1/10 | Niezbyst często<br>≥1/1000 <1/100 | Rzadko<br>≥1/10000<br><1/1000 | Bardzo Rzadko<br><1/10000 | Częstość nie znana<br>(nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |                         |                        |                                   | Limfadenopatia                |                           |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                         |                        |                                   |                               |                           | Reakcje nadwrażliwości* (w tym zaburzenia skórne, obrzęk naczyń i anafilaksja)   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                         |                        | Odwodnienie                       | Hipoglikemia                  |                           |  |
| Zaburzenia psychiczne               |                         |                        | Lęk, bezsenność, stan splątania,  | nieprawidłowe marzenia senne, |                           |  |

|  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  |   | nerwowość,<br>pobudzenie,<br>depresja,<br>depersonalizacja   | zaburzenia<br>osobowości   |  |  |
| Zaburzenia układu<br>nerwowego                                 |  | Zawroty głowy,<br>parestezje, ból<br>głowy, senność,<br>zaburzenia<br>czucia,<br>osłabienie<br>czucia | Zaburzenia<br>smaku, drżenia,<br>zaburzenia uwagi,<br>letarg,<br>nadwrażliwość<br>czuciowa, sedacja<br>zawroty głowy,<br>mimowolne<br>skurcze mięśni | Niepamięć,<br>nadmierne<br>napięcie mięśni,<br>obniżone<br>napięcie mięśni,<br>obniżenie<br>odruchów,<br>zaburzenia<br>ruchowe   |  |  |
| Zaburzenia oka   |  | Zaburzenia<br>wzroku  | Ból oka,<br>podrażnienie oka,<br>światłowstręt   | Ślepotą nocną  |  |  |
| Zaburzenia ucha i<br>błędniaka                                 |  |   | Szum w uszach,<br>ból ucha,  | Dyskomfort w<br>obrębie ucha,<br>zaburzenia<br>dotyczące ucha,<br>świąd ucha,<br>niedosłuch  |  |  |
| Zaburzenia serca   |  |   | Kołatania,<br>tachykardia  | Bradykardia  |  | Zawał mięśnia<br>sercowego, skurcz<br>tętnic wieńcowych* |
| Zaburzenia<br>naczyniowe                                       |  | Zaczerwienienie   | Uczucie zimna<br>obwodowych<br>częściach<br>kończyn,<br>naciśnienie  |  |  |  |
| Zaburzenia<br>oddechowe, klatki<br>piersiowej i<br>śródpiersia |  | Uczucie<br>ściskania w<br>gardle  | Nieżyt nosa,<br>zapalenie zatok,<br>ból gardła i krtani,   | Krwawienie z<br>nosa, czkawka,<br>hiperwentylacja,<br>zaburzenia<br>oddechowe,<br>podrażnienie<br>gardła   |  |  |
| Zaburzenia żołądka<br>i jelit                                  |  | Nudności,<br>suchość błony<br>śluzowej jamy<br>ustnej,<br>dyspepsja, ból<br>brzucha                   | Biegunka,<br>dysfagia, wzdęcia,<br>dyskomfort<br>żołądka, uczucie<br>pełności w jamie<br>brzuszej  | Zaparcia,<br>czkawka,<br>choroba<br>refleksowa<br>przełyku, zespół<br>jelita<br>drażliwego,<br>pęcherze na<br>wargach, ból<br>warg, skurcz<br>przełyku,<br>pęcherze na<br>błonie śluzowej<br>jamy ustnej,<br>wrzód<br>trawienny, ból<br>ślinianek,<br>zapalenie błony<br>śluzowej jamy |  |  |

|   |  |   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|---|--|--|
|   |  |   |  | ustnej, ból zęba  |  |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |  | Nasilone pocenie się                      | Świąd  | Rumień, piloerekcja, plamica, pokrzywka   |  |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  |   | Sztywność, ból mięśni i kości, ból kończyn, ból pleców, ból stawów   |   |  |  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |  |   | Częstomocz wielomocz   | Oddawanie moczu w nocy, ból w okolicy nerek,  |  |  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |  |   |  | Tkliwość piersi   |  |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  | Zmęczenie, dyskomfort w klatce piersiowej | Ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, nietolerancja temperatury, ból, astenia, pragnienie, powolność ruchów, uczucie przyływu energii, złe samopoczucie | Gorączka  |  |  |
| Badania diagnostyczne                             |  |   |  | Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, nieprawidłowy wynik badania moczu |  |  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         |  |   |  | Samookaleczenia, np. ugryzienia   |  |  |

W dwóch długoterminowych otwartych badaniach klinicznych obserwowane działania nie były różne od wymienionych powyżej.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania frowatryptanu w postaci tabletek są ograniczone. Maksymalna pojedyncza dawka podana mężczyznom i kobietom z migreną wynosiła 40 mg (16 razy większa niż zalecana dawka 2,5 mg) a maksymalna pojedyncza dawka podana zdrowemu mężczyźnie wynosiła 100 mg (40 razy większa niż zalecana dawka). Obie dawki nie były kojarzone z wystąpieniem działań niepożądanych innych niż te wymienione w punkcie 4.8. Jednakże, po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano jeden przypadek ciężkiego skurczu naczyń wieńcowych po przyjęciu 4-krotnie większej dawki niż zalecana przez kolejne 3 dni u pacjenta stosującego zapobiegawcze leczenie przeciwmigrenowe trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym. Pacjent powrócił do zdrowia.

Nie ma swoistego antidotum na frowatryptan. Okres półtrwania w fazie eliminacji frowatryptanu wynosi około 26 godzin (patrz punkt 5.2.).

Wpływ hemodializy lub dializy otrzewnowej na stężenia frowatryptanu w osoczu jest nieznan.

### *Leczenie*

W przypadku przedawkowania frowatryptanu, pacjenta należy uważnie kontrolować przez co najmniej 48 godzin i stosować niezbędne leczenie wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwbólowy, selektywny agonista 5-HT<sub>1</sub>

Kod ATC: N02C C07

Frowatryptan jest selektywnym agonistą receptorów 5-HT; w badaniach z zastosowaniem ligandów znakowanych radioizotopami wykazuje wysokie powinowactwo wobec miejsc wiążących 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>, a w czynnościowych badaniach biologicznych ma właściwości silnego agonisty receptorów 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>. Charakteryzuje się znaczną wybiórczością wobec receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> i nie wykazuje znaczącego powinowactwa wobec receptorów 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α- adrenoreceptorów ani receptorów histaminowych. Frowatryptan nie wykazuje istotnego powinowactwa wobec receptorów benzodiazepinowych.

Uważa się, że frowatryptan działa wybiórczo na zewnątrz mózgowo, wewnątrzczaszkowe tętnice, hamując występujące w migrenie nadmierne rozszerzenie tych naczyń. W stężeniach leczniczych frowatryptan wywoływał skurcz izolowanych ludzkich tętnic mózgowych, jednocześnie nie wywierając działania (lub działając nieznacznie) na izolowane ludzkie tętnice wieńcowe.

Kliniczną skuteczność frowatryptanu w leczeniu migrenowego bólu głowy oraz towarzyszących objawów badano w trzech wielośrodkowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. W każdym z tych badań frowatryptan w dawce 2,5 mg był bardziej skuteczny niż placebo pod względem zmniejszenia bólu głowy w 2 i 4 godziny po podaniu leku oraz pod względem czasu uzyskania zmniejszenia bólu. Uśmierzenie bólu (zmniejszenie umiarkowanego lub ciężkiego bólu do łagodnego bólu lub całkowite wyeliminowanie bólu) po 2 godzinach obserwowano u 37-46% osób w grupie otrzymującej frowatryptan i u 21-27% osób w grupie otrzymującej placebo.



Całkowite ustąpienie bólu po 2 godzinach obserwowano u 9-14% osób w grupie otrzymującej frowatryptan i u 2-3% osób w grupie otrzymującej placebo. Maksymalna skuteczność frowatryptanu występuje po 4 godzinach.

W badaniu klinicznym porównującym frowatryptan w dawce 2,5 mg z sumatryptanem w dawce 100 mg, po 2 godzinach i 4 godzinach skuteczność frowatryptanu w dawce 2,5 mg była nieco mniejsza niż skuteczność sumatryptanu w dawce 100 mg. Częstość występowania działań niepożądanych była nieco mniejsza gdy stosowano frowatryptan w dawce 2,5 mg, w porównaniu z sumatryptanem w dawce 100 mg. Nie przeprowadzono badań porównujących frowatryptan w dawce 2,5 mg z sumatryptanem w dawce 50 mg.

U pacjentów w podeszłym wieku i w dobrym stanie zdrowia, po doustnym podaniu pojedynczej dawki frowatryptanu 2,5 mg, u niektórych osób obserwowano przemijające zmiany skurczowego ciśnienia krwi (mieszczące się w granicach normy).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg zdrowym osobnikom średnie maksymalne stężenie frowatryptanu we krwi ( $C_{max}$ ) występowało pomiędzy 2 a 4 godziną i wynosiło 4,2 ng/ml u mężczyzn i 7 ng/ml u kobiet. Średnia powierzchnia pola pod krzywą (AUC) wynosiła 42,9 i 94 ng.h/ml, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet.

Biodostępność preparatu podanego doustnie wynosiła 22% u mężczyzn i 30% u kobiet. Farmakokinetyka frowatryptanu była podobna u zdrowych osób i u pacjentów z migreną i nie było różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych u pacjentów w czasie napadu migreny i pomiędzy napadami.

Frowatryptan wykazywał w zasadzie liniową farmakokinetykę w zakresie dawek stosowanych w badaniach klinicznych (1 mg do 40 mg).

Pokarm nie miał istotnego wpływu na biodostępność frowatryptanu, jedynie nieznacznie wydłużał  $t_{max}$ , w przybliżeniu o 1 godzinę.

### Dystrybucja

W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji frowatryptanu po podaniu dożylnym 0,8 mg leku wynosiła 4,2 l/kg mc. u mężczyzn i 3 l/kg mc. u kobiet.

Stopień wiązania frowatryptanu z białkami osocza był mały (około 15%). W stanie stacjonarnym frowatryptan odwracalnie wiązał się z komórkami krwi w około 60%, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. W stanie stacjonarnym wskaźnik krew : osocze wynosił około 2 : 1.

### Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem frowatryptanu w dawce 2,5 mg zdrowym mężczyznom, 32% podanej dawki odnajdywano w moczu i 62% w kale. Radioaktywne związki wydalone z moczem obejmowały: niezmienny frowatryptan, hydroksyfrowatryptan, N-acetylo-demetylofrowatryptan, hydroksy-N-acetylodemetylofrowatryptan oraz demetylofrowatryptan wraz z kilkoma innymi mniej ważnymi metabolitami. Demetylofrowatryptan wykazywał około trzykrotnie mniejsze powinowactwo wobec receptorów 5-HT<sub>1</sub> niż substancja macierzysta.

N-acetylodemetylofrowatryptan charakteryzował się minimalnym powinowactwem wobec receptorów 5-HT<sub>1</sub>. Nie badano aktywności innych metabolitów.

Wyniki badań *in vitro* dostarczyły przekonujących dowodów na to, że CYP1A2 jest głównym izoenzymem cytochromu P450, uczestniczącym w metabolizmie frowatryptanu. Frowatryptan nie hamuje ani nie indukuje CYP1A2 w warunkach *in vitro*.

Frowatryptan nie jest inhibitorem ludzkich enzymów monoaminoooksydazy (MAO) ani izoenzymów cytochromu P450 i z tego powodu cechuje go mała możliwość wchodzenia w interakcje lek – lek (patrz punkt 4.5). Frowatryptan nie jest substratem dla MAO.

#### Eliminacja

Eliminacja frowatryptanu przebiega dwufazowo, z fazą dystrybucji dominującą pomiędzy 2. a 6. godziną. Średni klirens ogólnoustrojowy wynosił 216 i 132 ml/min, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Klirens nerkowy stanowił 38% (82 ml/min) i 49% (65 ml/min) całkowitego klirensu, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 26 godzin, bez względu na płeć, jednakże końcowa faza eliminacji dominowała dopiero po 12 godzinach.

#### Płeć

Wartości AUC oraz  $C_{max}$  dla frowatryptanu są mniejsze (o około 50%) u mężczyzn niż u kobiet. Dzieje się tak, przynajmniej częściowo, w przypadku jednoczesnego stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych. Na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klinicznego dawki 2,5 mg, dostosowanie dawki w zależności od płci nie jest konieczne (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (od 65 do 77 lat) wartość AUC jest większa o 73% u mężczyzn i o 22% u kobiet, w porównaniu z młodszymi osobami (od 18 do 37 lat). Nie było różnic w zakresie  $t_{max}$  lub  $t_{1/2}$  pomiędzy tymi dwiema populacjami (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie było znamienych różnic pod względem układowej ekspozycji na frowatryptan oraz jego  $t_{1/2}$  pomiędzy mężczyznami i kobietami z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 16 - 73 ml/min), w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu frowatryptanu mężczyznom i kobietom w wieku 44 do 57 lat, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg Child-Pugh), średnie stężenia frowatryptanu we krwi mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u młodych, zdrowych osobników oraz pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma doświadczenia farmakokinetycznego ani klinicznego dotyczącego podawania frowatryptanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podczas przedklinicznych badań toksyczności po podaniu pojedynczej dawki lub po podaniu wielokrotnym, działania toksyczne obserwowano w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie człowieka.

Standardowe badania genotoksyczności nie ujawniły istotnego klinicznie, potencjalnego działania genotoksycznego frowatryptanu.

Frowatryptan wykazywał działania toksyczne na płody szczurów, natomiast u królików takie działanie obserwowano jedynie przy dawkach toksycznych dla matki.

W standardowych badaniach rakotwórczości, przeprowadzonych na gryzoniach i na myszach p53(+/-) frowatryptan nie wykazywał działania rakotwórczego przy narażeniu znacznie większym, niż przewidywane u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemu dwutlenek koloidalny  
Skrobi glikolan sodu  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

##### Opadry White:

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Laktoza bezwodna  
Hypromeloza (E 464)  
Makrogol 3 000  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane

### **6.3 Okres ważności**

Blister: 3 lata  
Butelka: 2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Butelka: Należy szczelnie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka typu HDPE z zabezpieczeniem przed otwieraniem przez dzieci, zawierająca 30 tabletek.  
Blistry typu PCV/PE/Aclar/Al zawierające 1, 2, 3, 4, 6 lub 12 tabletek.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.  
W Polsce są dostępne tylko opakowania w blistrach.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11408

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.2005**

**Data przedłużenia pozwolenia: 15.01.2010**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.04.2017