

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Migard, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg frovatriptaani (suktsinaatmonohüdraadina).  
INN. *Frovatriptanum*

Abiained: üks tablett sisaldab ligikaudu 100 mg laktoosi.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.  
Ümmargune kumerate külgedega valge kaetud tablett, ühel küljel reljeefne „m“ täht ja teisel küljel kiri „2.5“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Auraga või aurata migreeni peavalufaasi ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Üldised põhimõtted

Frovatriptaani tuleb võtta võimalikult migreenihoo alguses, kuid ta avaldab toimet ka hiljem.  
Frovatriptaani ei tohi kasutada profülaktilisel eesmärgil. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Kui frovatriptaani esimene annus ei avalda mõju, ei tohi teist annust sama migreenihoo ajal võtta, sest sellest ei ole kasu.

Frovatriptaani võib kasutada järgnevate migreenihoogude ravis.

##### Täiskasvanud (18...65-aastased)

Frovatriptaani soovitatav annus on 2,5 mg.

Kui migreen tekib pärast esmast taandumist uuesti, võib võtta teise annuse tingimusel, et kahe annuse vahel on vähemalt 2 tundi.

Ööpäevane annus ei tohi ületada 5 mg.

##### Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Frovatriptaani kasutamise kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed. Seetõttu ei ole soovitatav frovatriptaani selles vanuserühmas kasutada.

##### Eakad (üle 65-aastased)

Frovatriptaani kasutamise kohta eakatel leidub vähe andmeid. Seetõttu ei ole soovitatav frovatriptaani selles vanuserühmas kasutada.

##### Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

## **Maksakahjustus**

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Frovatriptaani on vastunäidustatud raskekujulise maksakahjustuse korral (vt lõik 4.3).

### **4.3 Vastunäidustused**

- ülitundlikkus frovatriptaani või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- patsiendid, kellel on anamneesis müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi, koronarosspasm (nt Prinzmetali stenokardia), perifeerne veresoonte haigus, patsiendid, kellel on südame isheemiatõvele viitavad sümptomid või nähud;
- mõõdukalt raske või raske kõrgvererõhutõbi, kontrollimata kerge kõrgvererõhutõbi;
- anamneesis tserebrovaskulaarne juhtum (CVA) või transitoorne isheemiline atakk (TIA);
- raskekujuline maksakahjustus (Child-Pugh' aste C);
- frovatriptaani samaaegne manustamine ergotamiini, ergotamiini derivaatide (k.a metüsergiid) või teiste 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT<sub>1</sub>) retseptori agonistidega.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Frovatriptaani tohib kasutada ainult kindla migreenidiagnoosi korral. Frovatriptaani näidustuste hulka ei kuulu hemipleegiline, basilaarne või oftalmopleegiline migreen.

Sarnaselt migreenihoogude muu raviga, tuleb enne peavalu ravi alustamist nendel patsientidel, kellel ei ole varem migreeni diagnoositud, samuti migreenidiagnoosiga patsientidel, kellel on atüüpilised sümptomid, välistada teised potentsiaalselt rasked neuroloogilised seisundid. Tuleb märkida, et migreenihaigetel on olemas suurenenud risk teatud tserebrovaskulaarsetele juhtude esinemisele (nt CVA või TIA).

Aurafaasis, enne migreeni peavalufaasi manustatud frovatriptaani ohutuse ja efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

Sarnaselt teiste 5-HT<sub>1</sub>-retseptori agonistidega ei tohi frovatriptaani manustada patsientidele, kellel on risk südame koronaartõve tekkeks (CAD), k.a suitsetajad või isikud, kes on nikotiinasendusravil ja keda ei ole eelnevalt kardiovaskulaarse süsteemi seisukohast hinnatud (vt lõik 4.3). Erilist tähelepanu tuleb pöörata menopausijärgses perioodis olevatele naistele ja üle 40-aastastele meestele, kellel on nimetatud riskitegurid. Siiski ei identifitseerita kardiaalse hinnangu andmisel kõiki kardiaalse haigusega patsiente. Väga harvadel juhtudel on eelneva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel tekkinud rasked kardiaalsed häired, kui nad on kasutanud 5-HT<sub>1</sub>-retseptori agoniste.

Frovatriptaani manustamist võib seostada mööduvate sümptomitega, k.a valu või pigistustunne rinnus, mis võib olla intensiivne ja haarata kõri (vt lõik 4.8).

Kui selliseid sümptomeid interpreteeritakse kui südame isheemiatõve sümptomeid, tuleb frovatriptaani edasine kasutamine katkestada ja läbi viia lisauuringud.

Soovitav on pärast frovatriptaani kasutamist oodata 24 tundi enne ergotamiinitüüpi ravimi manustamist. Pärast ergotamiinitüüpi ravimi kasutamist tuleb oodata vähemalt 24 tundi, enne kui on soovitatav frovatriptaani võtta (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Liiga sagedane kasutamine (korduv ravimi võtmine mitme päeva jooksul ilma vaheta vastab ravimi kuritarvitamisele) võib viia toimeaine kuhjumisele, mis suurendab kõrvaltoimete tekke tõenäosust.

Mistahes tüüpi valuvaigisti pikaajaline kasutamine peavalu ravimiseks võib peavalu süvendada. Kui sellist olukorda on kogetud või kahtlustatakse, tuleb soovitada ravi katkestamist. Sellist võimalust tuleb võtta arvesse eriti nende patsientide puhul, kel on sagedased või igapäevased peavalud, vaatamata peavalu ravimite regulaarsele kasutamisele (või selle tõttu).

Ärge ületage frovatriptaani soovitatud annust.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi, seega patsiendid kellel on harvaesinevad pärilikud haigused nagu galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Triptaanide (5-HT agonistid) ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimepreparaatide samaaegsel kasutamisel võib tekkida rohkem kõrvaltoimeid.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### SAMAAEGNE KASUTAMINE VASTUNÄIDUSTATUD

###### **Ergotamiin, ergotamiini derivaadid (k.a metüsergiid) ja teised 5-HT<sub>1</sub> agonistid**

Riskid hüpertensioonile ja pärgarterite kokkutõmbele aditiivse vasospastilise toime tõttu, kui neid ravimeid kasutatakse samaaegselt ühe migreenihoo ajal (vt lõik 4.3).

Toimed võivad olla aditiivsed. Pärast ergotamiinitüüpi ravimi manustamist on soovitatav enne frovatriptaani manustamist vähemalt 24 tundi oodata. Samuti on soovitatav oodata pärast frovatriptaani manustamist 24 tundi enne ergotamiinitüüpi ravimi manustamist (vt lõik 4.4).

##### SAMAAEGNE KASUTAMINE MITTESOOVITATAV

###### **Monoamiinoksüdaasi inhibiitorid**

Frovatriptaani ei ole MAO-A substraat, siiski ei saa välistada võimalikku riski serotoniinisündroomi või hüpertensiooni tekkeks (vt lõik 5.2).

##### SAMAAEGNE KASUTAMINE NÕUAB ETTEVAATUST

**Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid** (tsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin)

Potentsiaalne risk hüpertensiooni, pärgarterite vasokonstriksiooni või serotoniinisündroomi tekkeks. Selle sündroomi vältimise põhiliseks viisiks on range kinnipidamine soovitatud annusest.

###### **Metüülgometriin**

Risk hüpertensiooni ja pärgarterite konstriksiooni tekkeks.

###### **Fluvoksamiin**

Fluvoksamiin on tsütokroomi CYP1A2 tugev inhibiitor, mis suudab frovatriptaani taset veres tõsta 27...49%.

###### **Suukaudsed rasestumisvastased vahendid**

Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid võtvatel naistel oli frovatriptaanisaldus 30% kõrgem kui naistel, kes ei kasutanud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kõrvaltoimete sagenemist ei esinenud.

###### **Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) (suukaudne)**

Sarnaselt teistele triptaanidele võib suurendada serotoniinisündroomi tekkeriski.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Puuduvad andmed frovatriptaani ohutuse kohta rasedatel naistel.

Loomkatsetes on näidatud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele ei ole teada. Frovatriptaani ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a juhtudel, kui see on hädavajalik.

##### Imetamine

Järglasi imetavatel rottidel eritub frovatriptaani ja/või selle metaboliidid piima, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon piimas ületab kontsentratsiooni veres neljakordselt. Kuigi ei ole teada, kas frovatriptaani ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima, ei soovitata imetavatel naistel kasutada frovatriptaani, v.a juhtudel, kui see on hädavajalik. Sel juhul tuleks jälgida 24-tunnist intervalli.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Migreen või ravi frovatriptaaniga võib tekitada unisust. Patsientidele tuleb soovitada hinnata oma võimet toime tulla keeruliste ülesannetega nagu autojuhtimine migreenihoo ajal ja pärast frovatriptaani manustamist.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Frovatriptaani on manustatud soovitatud annuses (2,5 mg) enam kui 2700 patsiendile. Tavalisemate kõrvaltoimetena (<10%) on ilmnunud pearinglus, väsimus, paresteesia, peavalu ja vaskulaarne punetus. Frovatriptaaniga läbi viidud kliinilistes uuringutes ilmnunud kõrvaltoimed olid mööduvad, tavaliselt kerged kuni mõõdukad, ja möödusid iseenesest. Mõningaid kõrvaltoimetena teatatud sümptomeid võib seostada migreeni sümptomitega.

Allpool olevas tabelis on näidatud kõrvaltoimed, mis arvatakse olevat seotud frovatriptaani manustamisega annuses 2,5 mg ja mis tekkisid sagedamini kui platseebo manustamisel neljas platseeboga kontrollitud uuringus. Kõrvaltoimed on reastatud esinemissageduse järjekorras elundüsteemide järgi.

Organsüsteem	Väga sage >1/10	Sage ≥1/100 <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 <1/100	Harv ≥1/10 000 <1/1000	Väga harv ≤ 1/10 000	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Lümfadenopaatia		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Dehüdratsioon	Hüpo-glükeemia		
Psühhiaatrilised häired			Ärevus, unetus, segasusseisund, närvilisus, agiteeritus, depressioon, depersonalisatsioon	Ebanormaalset unenäod, isiksusehäire		
Närvisüsteemi häired		Peeringlus, paresteesia, peavalu, unisus, väärastin-gud, alanenud tundlikkus	Maitsehäire, treemor, tähelepanu-häire, letargia, suurenenud tundlikkus, sedatsioon, vertiigo, tahtmatud lihastõmbused	Amneesia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüporefleksia, motoorika häire		
Silma kahjustused		Nägemis-häired	Silmavalu, silma ärritus, fotofoobia	Nägemise langus pimedas		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus, kõrvavalu,	Ebamugavus-tunne kõrvas, kõrva kahjustus,		

				kõrva pruuritus, hüperakuusia		
Südame häired			Palpitatsioonid, tahhükardia	Bradükardia		
Vaskulaarsed häired		Punetus	Külmatunne jäsemete perifeerses osas, hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kõri kitsene- mine	Riniit, sinusiit, farüngolarün- gaalne valu	Epistaks, luksumine, hüperventilat- sioon, hingamishäire, kurguärritus		
Seedetrakti häired		Iiveldus, suukuivus, seedejäät, kõhuvalu	Kõhulahtisus, neelamishäire, kõhupuhitus, ebamugavus- tunne kõhus, kõhu distensioon	Kõhukinnisus, rõhitud, gastroösofa- geaalne refluks, ärritunud soole sündroom, huule vill, huulte valu, villid suulimasketal, söögitoru spasm, peptiline haavand, süljenäärme- valu, stomatiit, hambavalu		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Hüper- hidroos	Pruuritus	Erüteem, piloereksioon, purpura, urtikaaria		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihaskoe jäikus, lihaskoe valu, jäsemevalu, seljavalu, liigesvalu,			
Neerude ja kusetee häired			Pollakisuuria, polüuuria	Õine urineerimine, neeruvalu		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Rindade tundlikkus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, ebamuga- vustunne rinnus	Rinnavalu, kuumatunne, temperatuuri talumatus, valu, asteenia, janu, loidus,	Palavik		

			suurenenud energilisus, üldine halb enesetunne			
Uuringud				Suurenenud vere bilirubiini-sisaldus, vähenenud vere kaltsiumi-sisaldus, häired uriinianalüüsis		
Vigastus ja mürgistus				Hammustus		

Kahe avatud pikaajalise kliinilise uuringu jooksul täheldatud toimed ei erinenud ülalpool toodud toimetest.

Turuletulekujärgselt on teatatud teadmata sagedusega ülitundlikkusreaktsioonidest, sh nahakahjustused ja anafülaksia.

#### 4.9 Üleannustamine

Andmed frovatriptaani üleannustamise kohta on piiratud. Maksimaalne ühekordne suukaudne frovatriptaani annus migreeniga mees- ja naispatsientidele oli 40 mg (16 korda suurem 2,5 mg suurusest soovitatud kliinilisest annusest) ja maksimaalne ühekordne tervele meesisikule manustatud annus oli 100 mg (40 korda suurem 2,5 mg suurusest soovitatud kliinilisest annusest). Kummagi annuse puhul ei esinenud muid kõrvaltoimeid kui need, mis on on loetletud lõigus 4.8. Siiski on teatatud ühest turuletulekujärgsest tõsisest koronaarsest vasospasmist, mis järgnes 4 kordsele soovitatud annuse kasutamisele kolme päeva jooksul, kui patsient kasutas migreeni profülaktilist ravi koos tritsüklilise antidepressandiga. Patsient paranes.

Spetsiifilist antidooti frovatriptaanile ei ole. Frovatriptaani eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 26 tundi (vt. lõik 5.2).

Hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi toime frovatriptaani kontsentratsioonile seerumis on teadmata.

#### Ravi

Frovatriptaani üleannustamise korral tuleb patsienti vähemalt 48 tunni jooksul hoolikalt jälgida ja vajadusel rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed serotoniini 5-HT<sub>1</sub> agonistid (N: kesknärvisüsteem).  
ATC-kood: N02CC07

Frovatriptaan on selektiivne 5-HT retseptori agonist, millel on kõrge afiinsus 5-HT<sub>1B</sub> ja 5-HT<sub>1D</sub> seondumiskohtade suhtes radioligandtestides ja millel on funktsionaalsetes biotestides agonistlik toime 5-HT<sub>1B</sub> ja 5-HT<sub>1D</sub> retseptorite suhtes. Frovatriptaanil on väljendunud selektiivsus 5-HT<sub>1B/1D</sub> retseptorite suhtes ja ei ole olulist afiinsust 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α-adrenoretseptorite ega histaminoretseptorite suhtes. Frovatriptaanil puudub oluline afiinsus bensodiasepiini seondumiskohtade suhtes.

Frovatriptaan toimib arvatavasti selektiivselt ekstratserebraalsetesse intrakraniaalsetesse arteritesse, et pärssida nende liigset laienemist migreeni ajal. Kliiniliselt olulistes kogustes tekitab frovatriptaan

inimese isoleeritud ajuarterites konstriksiooni, toimides samal ajal inimese isoleeritud pärgarteritesse vähesel määral või üldse mitte.

Frovatriptaani kliinilist toimet migreenist tingitud peavalu ja kaasnevate sümptomite suhtes uuriti kolmes mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus. Nendes uuringutes avaldas frovatriptaani annuses 2,5 mg pidevalt peavalule tõhusamat toimet kui platseebo nii 2. kui 4. tunnil pärast manustamist. Ka aeg ravivastuse tekkeni oli parem kui platseebol. Valu taandumine (mõõduka või raskekujulise peavalu taandumine peavalu puudumiseni või kerge peavaluni) 2 tunni jooksul toimus 37...46% frovatriptaani saanutel ja 21...27% platseebot saanutel.

Peavalu täielik kadumine 2 tunni jooksul toimus frovatriptaani rühmas 9...14% ning platseeborühmas 2...3% patsientidest. Frovatriptaani maksimaalne toime saabus 4 tunni jooksul.

Kliinilises uuringus, kus võrreldi frovatriptaani 2,5 mg annust sumatriptaani 100 mg annusega, oli 2,5 mg frovatriptaani toime kergelt nõrgem kui 100 mg sumatriptaani oma, seda nii 2. kui 4. tunnil.

Kõrvaltoimete sagedus oli 2,5 mg frovatriptaani rühmas veidi madalam kui 100 mg sumatriptaanirühmas. Frovatriptaani 2,5 mg annuse ja sumatriptaani 50 mg annuse võrdluseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Mõnedel tervetel eakatel on täheldatud frovatriptaani 2,5 mg üksikannuse järel mööduvat süstoolse vererõhu muutust (normi piires).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

2,5 mg üksikannuse manustamise järel tervetele isikutele saavutas frovatriptaani keskmine maksimaalne kontsentratsioon veres ( $C_{max}$ ) 2. ja 4. tunni vahepeal ning selleks oli 4,2 ng/ml meestel ja 7,0 ng/ml naistel. Keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oli meestel 42,9 ng,h/ml ning naistel 94,0 ng,h/ml.

Suukaudne biosaadavus oli meestel 22% ja naistel 30%. Tervetel isikutel ja migreenihaigetel oli frovatriptaani farmakokineetika sarnane. Farmakokineetilised parameetrid ei erinenud migreenihaigetel migreenihoo või selle puudumise ajal.

Frovatriptaani on üldiselt lineaarne farmakokineetika kogu kliinilistes uuringutes kasutatud annusevahemikus (1...40 mg).

Toidul ei olnud olulist toimet frovatriptaani biosaadavusele, kuid  $t_{max}$  hilines ligikaudu ühe tunni võrra.

### Jaotuvus

Stabiilses seisundis oli frovatriptaani jaotuvusmaht 0,8 mg annuse veenisisesel manustamise järgselt meestel 4,2 L/kg ja naistel 3,0 L/kg.

Frovatriptaani seonduvus seerumivalkudega oli madal (ligikaudu 15%). Pöörduv seondumine vererakkudega stabiilses seisundis oli ligikaudu 60% võrdselt meestel ja naistel. Vere-plasma suhe oli tasakaaluolekus peaaegu 2:1.

### Ainevahetus

Radioloogiliselt märgistatud frovatriptaani suukaudsel manustamisel tervetele meesisikutele annuses 2,5 mg leiti 32% annusest uriinis ja 62% väljaheidetes. Uriiniga väljutatud radioloogiliselt märgistatud koostisosadeks olid frovatriptaani muutumatul kujul, hüdroksüfrovatriptaani, N-atsetüül-desmetüül-frovatriptaani, hüdroksü-N-atsetüül-desmetüül-frovatriptaani ja desmetüül-frovatriptaani koos mitmete teiste metaboliitidega. Desmetüül-frovatriptaani oli ligikaudu kolm korda madalam afiinsus 5-HT<sub>1</sub> retseptorite suhtes kui frovatriptaani. N-atsetüül-desmetüül-frovatriptaani oli 5-HT<sub>1</sub> retseptorite suhtes väike afiinsus. Teiste metaboliitide afiinsust ei ole uuritud.

*In vitro* uuringute tulemused on andnud küllaldaselt tõendeid selles osas, et CYP1A2 on tsütokroom P450 isoensüüm, mis on esmaselt haaratud frovatriptaani metabolismi. Frovatriptaani ei pärsi ega indutseeri CYP1A2 *in vitro*.

Frovatriptaani ei ole inimese monoamiinoksüdaasi (MAO) ensüümide ega tsütokroom P450 isosüümide inhibiitor, mistõttu on tal vähene potentsiaal ravimite omavahelisteks koostoimeteks (vt lõik 4.5). Frovatriptaani ei ole MAO substraat.

## **Eritumine**

Frovatriptaani eritub bifaasiliselt, kusjuures jaotuvusfaas on 2. ja 6. tunni vahepeal. Keskmine süsteemne kliirens on meestel 216 ja naistel 132 ml/min. Neerukliirens moodustab meestel 38% (82 ml/min) ja naistel 49% (65 ml/min) kogu kliirensist. Lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 26 tundi, sõltumata isiku soost, sest lõplik eritumisfaas hakkab domineerima alles ligikaudu 12 tunni pärast.

## **Sugu**

Frovatriptaani AUC ja  $C_{max}$  väärtused on meestel ligikaudu 50% madalamad kui naistel. Vähemalt osaliselt on selle põhjuseks suukaudsed rasestumisvastased vahendid. Põhinedes 2,5 mg-se annuse kliiniliselt kindlakstehtud toimel ja ohutusel ei ole annuse muutmine vastavalt patsiendi soole vajalik (vt lõik 4.2.).

## **Eakad**

Tervete eakate (65...77-aastased) hulgas on meestel AUC tõusnud 73% ja naistel 22%, võrreldes nooremate isikutega (18...37-aastased).  $T_{max}$  ja  $t_{1/2}$  väärtustes ei ilmnenud kahe populatsiooni vahel erinevust (vt lõik 4.2).

## **Neerupuudulikkus**

Võrdluses tervetega ei erinenud süsteemne ekspositsioon frovatriptaanile ja selle poolväärtusaeg  $t_{1/2}$  neerupuudulikkusega meestel ja naistel (kreatiini kliirens 16...73 ml/min).

## **Maksapuudulikkus**

44...57-aastastel kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' aste A ja B) mõlemast soost patsientidel olid frovatriptaani suukaudse annustamise järgselt keskmised kontsentratsioonid veres samas vahemikus mis tervetel noortel ja eakatel. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide osas puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised kogemused frovatriptaaniga (vt lõik 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse uuringutes üksikannustega või korduval manustamisel täheldati prekliinilisi toimeid ainult juhul, kui patsient oli maksimaalse ekspositsiooni tasemel.

Standardsetes geenitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud frovatriptaanil kliiniliselt olulisi geenitoksilisi omadusi. Katsetes rottidega ilmnis frovatriptaani fetotoksilisus; katsetes küülikutega ilmnis fetotoksilisus ainult mürgiste annuste manustamise korral emasloomale.

Frovatriptaan ei ole näidanud potentsiaalset kartsinogeenset toimet standardsetes näriliste kartsinogeensuse uuringutes ja p53 (+/-) hiirte uuringutes, milles annused on oluliselt suuremad kui inimestel kasutatavad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu*

Veevaba laktoos

Mikrokristalne tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp)

Magneesiumstearaat

#### *Kate*

OPADRY valge:

Hüpromelloos (E 464)

Titaandioksiid (E 171)



Veevaba laktoos  
Makrogool 3000  
Triatsetiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Blisterpakend: 3 aastat.  
Pudel: 2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
Blisterpakend: hoida originaalpakendis.  
Pudel: hoida pudel tihedalt suletuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Lastekindla korgiga HDPE pudelid, milles on 30 tabletti.  
PVC/PE/ACLAR/alumiiniumblisterpakendid, milles on 1, 2, 3, 4, 6 ja 12 tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

463905

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** juunis 2012