

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg, filmomhulde tablet

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per filmomhulde tablet frovatriptan succinaatmonohydraat overeenkomend met 2,5 mg frovatriptan.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat per filmomhulde tablet ongeveer 107 mg lactose.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, witte tot nagenoeg witte, filmomhulde tablet, vlak aan beide kanten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg dient zo snel mogelijk na de eerste tekenen van een migraineaanval te worden ingenomen, maar is ook effectief wanneer het in een later stadium wordt ingenomen.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg mag niet profylactisch worden gebruikt.

Wanneer een patiënt geen respons vertoont op de eerste dosis Frovatriptan Prolepha 2,5 mg, mag geen tweede dosis worden ingenomen voor dezelfde aanval, aangezien geen verbetering is gezien.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg, filmomhulde tablet kan voor volgende migraineaanvallen worden gebruikt.

##### *Volwassenen (18-65 jaar)*

De aanbevolen dosering is 2,5 mg frovatriptan.

Wanneer de migraine na de eerste verlichting terugkeert, mag een tweede dosis worden ingenomen, op voorwaarde dat er een interval is van ten minste 2 uur tussen de twee doses.

De totale dagelijks dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg.

#### *Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)*

De veiligheid en werkzaamheid van Frovatriptan Prolepha 2,5 mg bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik van Frovatriptan Prolepha 2,5 mg bij deze leeftijdsgroep wordt daarom niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### *Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar. Het gebruik van Frovatriptan Prolepha 2,5 mg bij deze leeftijdsgroep wordt daarom niet aanbevolen.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Frovatriptan Prolepha 2,5 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3)

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Filmomhulde tablet in zijn geheel innemen met water.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, ischemische hartziekte, coronaire-spasmen (bijvoorbeeld Prinzmetal angina), perifere vaatziekte, patiënten die symptomen of tekenen hebben die duiden op ischemische hartziekte.
- Matig ernstige of ernstige hypertensie, onbehandelde milde hypertensie.
- Een eerder opgetreden cerebrovasculair accident (CVA) of transiënte ischemische aanval (TIA)
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).
- Gelijktijdige toediening van frovatriptan met ergotamine of ergotaminederivaten (inclusief methysergide) of andere 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>1</sub>) receptoragonisten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg mag alleen worden gebruikt als de diagnose migraine met zekerheid is vastgesteld.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg is niet geïndiceerd voor de behandeling van hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine.

Net als met andere behandelingen voor migraineaanvallen, is het noodzakelijk andere, potentieel ernstige neurologische condities uit te sluiten, alvorens de hoofdpijn van patiënten zonder een eerdere diagnose van migraine, of migrainepatiënten die atypische symptomen hebben, te behandelen. Migrainepatiënten hebben namelijk een verhoogd risico op bepaalde cerebrovasculaire incidenten. (bijvoorbeeld CVA of TIA).

De veiligheid en werkzaamheid van Frovatriptan Prolepha 2,5 mg toegediend tijdens de aurafase, vóór de hoofdpijnfase van migraine, zijn niet vastgesteld.

Net als met andere 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonisten mag frovatriptan zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie niet worden toegediend aan patiënten met kans op coronaire hartziekte (CHZ), inclusief zware rokers of gebruikers van nicotinesubstitutiebehandeling (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht moet worden gegeven aan postmenopauzale vrouwen en aan mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren.

Cardiovasculair onderzoek zal echter niet elke patiënt identificeren die een hartaandoening heeft. In zeer zeldzame gevallen hebben zich na toediening van 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonisten ernstige hartaanvallen voorgedaan bij de patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire ziekte.

Toediening van frovatriptan kan aanleiding geven tot klachten van voorbijgaande aard, waaronder pijn op de borst en een benauwd gevoel dat intens kan zijn en zich mogelijk uitstrekt tot de keel (zie rubriek 4.8). Wanneer men vermoedt dat deze symptomen op hartischemie wijzen, mogen geen verdere doses frovatriptan worden toegediend en dient extra onderzoek te worden uitgevoerd.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de vroege tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties met inbegrip van huidaandoeningen, angio-oedeem en anafylaxie (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige allergische/overgevoeligheidsreacties, dient de behandeling met frovatriptan onmiddellijk gestaakt te worden en mag niet opnieuw worden toegediend.

Het is raadzaam 24 uur na toediening van frovatriptan te wachten alvorens een geneesmiddel op basis van ergotamine toe te dienen. Tussen toediening van frovatriptan en gebruik van een ergotaminebevattend middel dient een periode van ten minste 24 uur in acht te worden genomen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

In geval van te frequent gebruik (herhaaldelijke toediening een aantal dagen achtereenvolgend, wat overeenkomt met onjuist gebruik van het product), kan de werkzame stof gaan stapelen, waardoor de bijwerkingen kunnen toenemen.

Langdurig gebruik van elke pijnstillers voor hoofdpijn kan deze hoofdpijn verergeren. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. De diagnose van medicatie afhankelijke hoofdpijn dient te worden overwogen bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben, ondanks (of door) regelmatig gebruik van hoofdpijnmedicatie.

De aanbevolen dosering frovatriptan mag niet worden overschreden.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen (5-HT-agonisten) en plantaardige preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

#### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

*Ergotamine en ergotaminederivaten (inclusief methysergide) en andere 5-HT<sub>1D</sub>-agonisten*

Risico van hypertensie en contractie van de kransslagaders als gevolg van vermeerdering van vaatvernauwende effecten bij gelijktijdig gebruik voor dezelfde migraineaanval (zie rubriek 4.3).

De effecten kunnen additief zijn. Het is raadzaam ten minste 24 uur te wachten na toediening van een medicatie met ergotamine of aan ergotamine verwante stoffen alvorens frovatriptan toe te dienen. Aan de andere kant is het raadzaam na toediening van frovatriptan 24 uur te wachten alvorens een medicatie met ergotamine aan ergotamine verwante stoffen toe te dienen (zie rubriek 4.4).

#### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

##### *Monoamine-oxidaseremmers*

Frovatriptan is geen substraat voor MAO-A; het mogelijke risico van een serotoninesyndroom of hypertensie kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

#### Gelijktijdig gebruik moet met voorzichtigheid gebeuren

##### *Selectieve serotonineheropnameremmers (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline)*

Mogelijk risico op hypertensie, coronaire vaatconstrictie of serotoninesyndroom.

Zich strikt aan de aanbevolen dosering houden, is een essentiële factor bij het voorkomen van dit syndroom.

##### *Methylergometrine*

Risico op hypertensie, coronair arterie-constrictie.

##### *Fluvoxamine*

Fluvoxamine is een krachtige remmer van cytochroom CYP1A2; het is gebleken dat fluvoxamine de bloedspiegel van frovatriptan met 27-49% verhoogt.

##### *Orale anticonceptiva*

Vrouwen die een oraal anticonceptivum gebruiken hadden een 30% hogere frovatriptanspiegel dan vrouwen die geen oraal anticonceptivum gebruikten. Er werd geen stijging van de incidentie van het bijwerkingenprofiel gemeld.

##### *Sint-janskruid (Hypericum perforatum) (oraal)*

Zoals met andere triptanen is er een verhoogde kans op een serotonine syndroom.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van frovatriptan bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Frovatriptan Prolepha 2,5 mg wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met frovatriptan noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of frovatriptan/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Frovatriptan en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten, waarbij de maximumconcentratie in melk vier keer zo hoog is als de maximale bloedspiegels.

Risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg wordt niet aanbevolen in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met frovatriptan noodzakelijk maakt. In dat geval moet een interval van 24 uur in acht worden genomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Migraine of behandeling met frovatriptan kan slaperigheid veroorzaken. Patiënten moeten geadviseerd worden om te evalueren of ze in staat zijn een complexe taak uit te voeren, zoals het besturen van een vervoermiddel tijdens een migraineaanval of na gebruik van Frovatriptan Prolepha 2,5 mg.

#### 4.8 Bijwerkingen

Frovatriptan is aan meer dan 2.700 patiënten toegediend in de aanbevolen dosis van 2,5 mg en de meest voorkomende bijwerkingen (<10%) waren duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, hoofdpijn en plotselinge vaatreacties (flushing). De bijwerkingen die in klinische studies met frovatriptan werden gemeld waren van voorbijgaande aard, doorgaans mild tot matig en verdwijnen spontaan. Sommige symptomen die als een bijwerking werden beschouwd, kunnen ook met de migraine te maken hebben.

In onderstaande tabel zijn alle bijwerkingen vermeld waarvan wordt aangenomen dat zij verband houden met behandeling met 2,5 mg frovatriptan en die in de vier placebogecontroleerde studies vaker voorkwamen dan met placebo.

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MeDRA Systemische Orgaan Klasse en geclassificeerd aan de hand van de volgende frequenties:

Vaak  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$   
Soms  $\geq 1/1000$  en  $< 1/100$   
Zelden  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Lymfadenopathie	
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoelighedsreacties* (inclusief huidaandoeningen, angio-oedeem en anafylaxie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dehydratie	Hypoglykemie	

<b>Systeem/orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Psychische stoornissen		Angst, insomnie, staat van verwardheid, nervositeit, agitatie, depressie, depersonalisatie	Abnormale dromen, persoonlijkheidsstoornis	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, paresthesie hoofdpijn, somnolentie, dysesthesie, hypo-esthesie	Dysgeusie, tremor, aandachtsstoornis, lethargie, hyperesthesie, sedatie, vertigo, onwillekeurige spiercontracties	Amnesie, hypertonie, hypotonie, hyporeflexie, bewegingsstoornis	
Oog-aandoeningen	Visuele stoornis	Oogpijn, oogirritatie, fotofobie	Nachtblindheid	
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen		Tinnitus, oorpijn	Ongemak aan het oor, ooraandoening, oorpruritus, hyperacusis	
Hartaandoeningen		Palpataties, tachycardie	Bradycardie	Myocardinfarct*, coronair arteriospasme*
Bloedvat-aandoeningen	Blozen	Perifeer gevoel van kou, hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Benauwd gevoel in de keel	Rhinitis, sinusitis, faryngolaryngeale pijn	Epistaxis, hik, hyperventilatie, ademhalingsstoornis, keelirritatie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, droge mond, dyspepsie, abdominale pijn	Diarree, dysfagie, flatulentie, abdominaal ongemak, abdominale uitzetting	Constipatie, eructatie, gastro-oesofagale refluxziekte, prikkelbare darm syndroom, lipblaar, lippijn, oesofagusspasme, blaarvorming op de orale mucosa, maagzweer, speekselklierpijn, stomatitis, kiespijn	

Systeem/orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyperhidrose	Pruritus	Erytheem, piloerectie, purpura, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Skeletspierstijfheid, skeletspierpijn, pijn in de extremiteiten, rugpijn, artralgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen		Pollakisurie, polyurie	Nocturie, nierpijn	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Borstgevoeligheid	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, borstongemak	Pijn op de borst, het heet hebben, temperatuur-intolerantie, pijn, asthenie, dorst, traagheid, energie verhoogd, malaise	Pyrexie	
Onderzoeken			Verhoogd bloed bilirubine, verlaagd bloed calcium, afwijkende urine-analyse	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Beet	

\* Bijwerkingen die verzameld werden na het in de handel brengen.

In twee open klinische langetermijnstudies werden geen andere dan de bovengenoemde bijwerkingen waargenomen.

Na het in de handel brengen zijn meldingen gemaakt van overgevoeligheidsreacties met onbekende frequentie, waaronder huidaandoeningen en anafylaxie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens bekend over overdosering met frovatriptan filmomhulde tabletten. De maximale enkelvoudige orale dosis frovatriptan bij mannelijke en vrouwelijke migrainepatiënten was 40 mg (16 maal de aanbevolen klinische dosis van 2,5 mg) en de maximale enkelvoudige dosis bij gezonde mannelijke vrijwilligers was 100 mg (40 maal de aanbevolen klinische dosis). In beide gevallen deden zich geen andere bijwerkingen voor dan welke worden genoemd in rubriek 4.8. Er is echter na het in de handel brengen één ernstig geval van coronair vasospasme gemeld, na inname van 4 maal de aanbevolen dosis frovatriptan drie dagen achtereenvolgend bij een patiënt die profylactisch voor migraine werd behandeld met een tricyclisch antidepressivum. De patiënt herstelde.

Er is geen specifiek antidotum voor frovatriptan. De eliminatie-halfwaardetijd van frovatriptan is ongeveer 26 uur (zie rubriek 5.2).

De effecten van hemodialyse of peritoneale dialyse op serumconcentraties van frovatriptan zijn niet bekend.

### Behandeling

In geval van overdosering met frovatriptan dient de patiënt ten minste 48 uur nauwlettend geobserveerd te worden en elke noodzakelijke ondersteunende behandeling te krijgen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: analgetische selectieve (5-HT<sub>1</sub>)-receptoragonisten, ATC-code: N02CC07.

Frovatriptan is een selectieve agonist voor 5-HT-receptoren, die een hoge affiniteit vertoont voor 5-HT<sub>1B</sub>- en 5-HT<sub>1D</sub>-bindingsplaatsen in radioligandassays en sterke agonisteffecten op 5-HT<sub>1B</sub>- en 5-HT<sub>1D</sub>-receptoren in functionele bioassays. Frovatriptan vertoont duidelijke selectiviteit voor 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoren en heeft geen significante affiniteit voor 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>- of 5-HT<sub>6</sub>-receptoren, voor  $\alpha$ -adrenoreceptoren of histaminereceptoren. Frovatriptan heeft geen significante affiniteit voor benzodiazepinebindingsplaatsen.

Het wordt aangenomen dat frovatriptan selectief werkt op extracerebrale, intracraniale arteriën om excessieve dilatatie van deze vaten bij migraine te remmen. In klinisch relevante concentraties produceerde frovatriptan constrictie van geïsoleerde humane cerebrale arteriën met weinig of geen effect op geïsoleerde humane kransslagaders.

De klinische werkzaamheid van frovatriptan voor het behandelen van migrainehoofdpijn en bijbehorende symptomen werd onderzocht in drie multicentrische placebogecontroleerde studies. In deze studies was frovatriptan 2,5 mg constant beter dan placebo in termen van hoofdpijnreactie na 2 en 4 uur na de dosering en tijd tot de eerste reactie. Pijnverlichting (verandering van matig-tot-ernstige hoofdpijn tot mild-tot-geen hoofdpijn) na 2 uur was 37-46 % voor frovatriptan en 21-27% voor placebo.

Volledige pijnverlichting na 2 uur was 9-14% voor frovatriptan en 2-3% voor placebo.

De maximale werkzaamheid met frovatriptan wordt in 4 uur bereikt.

In een klinische studie waarin frovatriptan 2,5 mg werd vergeleken met sumatriptan 100 mg, was de werkzaamheid van frovatriptan 2,5 mg iets minder dan die van sumatriptan 100 mg na 2 uur en 4 uur. De frequentie van bijwerkingen was iets minder met frovatriptan 2,5 mg vergeleken met sumatriptan



100 mg. Er is geen studie uitgevoerd waarin frovatriptan rechtstreeks werd vergeleken met sumatriptan 50 mg.

Bij enkele gezonde, oudere mensen zijn na een eenmalige orale dosis frovatriptan 2,5 mg, voorbijgaande veranderingen in de systolische arteriële druk (binnen normale grenzen) waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na toediening van een enkele orale dosis van 2,5 mg aan gezonde proefpersonen was de gemiddelde maximum bloedconcentratie van frovatriptan ( $C_{max}$ ), bereikt binnen 2 en 4 uur, 4,2 ng/ml bij mannen en 7,0 ng/ml bij vrouwen. Het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC) was 42,9 en 94,0 ng\*uur/ml voor respectievelijk mannen en vrouwen.

De orale biologische beschikbaarheid was 22% bij mannen en 30% bij vrouwen. De farmacokinetiek van frovatriptan was vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en migrainepatiënten en er was geen verschil in farmacokinetische parameters bij dezelfde patiënten tijdens een migraineaanval en tussen aanvallen.

Frovatriptan toonde over het algemeen lineaire farmacokinetiek over het in klinische studies gebruikte dosisbereik (1 mg tot 40 mg).

Voedsel had geen duidelijk effect op de biologische beschikbaarheid van frovatriptan, maar vertraagde de  $t_{max}$  enigszins met ongeveer 1 uur.

### Distributie

Het steady state distributievolume van frovatriptan na intraveneuze toediening van 0,8 mg was 4,2 l/kg bij mannen en 3,0 l/kg bij vrouwen.

De binding van frovatriptan aan serumeiwitten was laag (ongeveer 15%). Reversibele binding aan bloedcellen in steady state was ongeveer 60% zonder verschil tussen mannen en vrouwen. De bloed/plasma-ratio bedroeg ongeveer 2:1 bij evenwicht.

### Biotransformatie

Na orale toediening van radioactief gelabeld frovatriptan 2,5 mg aan gezonde mannen werd 32% van de dosis in de urine teruggevonden en 62% in de feces. Radioactief gelabelde verbindingen die in de urine werden uitgescheiden waren onveranderd frovatriptan, hydroxyfrovatriptan, N-acetyl-desmethylfrovatriptan, hydroxy-N-acetyl-desmethylfrovatriptan en desmethylfrovatriptan en nog enkele minder belangrijke metabolieten. Desmethylfrovatriptan had een ongeveer drie keer mindere affiniteit voor 5-HT<sub>1</sub>-receptoren dan de moederverbinding. N-acetyl-desmethyl-frovatriptan had verwaarloosbare affiniteit voor 5-HT<sub>1</sub>-receptoren. De activiteit van de andere metabolieten is niet bestudeerd.

De resultaten van *in vitro* studies hebben sterk bewijs geleverd dat CYP1A2 het cytochroom P450-isoenzym is dat primair betrokken is bij het metabolisme van frovatriptan. *In vitro* remt of induceert frovatriptan geen CYP1A2.

Frovatriptan remt geen humane monamino-oxidase (MAO)-enzymen of cytochroom P450 – isoenzymen; daarom is de kans op interacties met andere middelen klein (zie rubriek 4.5).

Frovatriptan is geen substraat voor MAO.

### Eliminatie

De eliminatie van frovatriptan verloopt bifasisch, met een distributiefase die in hoofdzaak tussen 2 en 6 uur ligt. De gemiddelde systemische klaring was 216 en 132 ml/min bij respectievelijk mannen en vrouwen. De renale klaring was verantwoordelijk voor 38% (82 ml/min) en 49% (65 ml/min) van de totale klaring bij respectievelijk mannen en vrouwen. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 26 uur, ongeacht het geslacht van de betreffende persoon, maar pas na ongeveer 12 uur krijgt de terminale eliminatiefase de overhand.

### Speciale patiëntpopulaties

#### *Geslacht*

AUC- en  $C_{max}$ -waarden van frovatriptan zijn lager (ongeveer 50%) bij mannen dan bij vrouwen. Dit is, tenminste voor een deel, het gevolg van gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva. Op grond van de werkzaamheid of veiligheid van de 2,5 mg dosis in klinisch gebruik is doseringsbijstelling met betrekking tot geslacht niet noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

#### *Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)*

Bij gezonde, oudere personen (65 tot 77 jaar) is de AUC verhoogd met 73% bij mannen en met 22% bij vrouwen, in vergelijking met jongere proefpersonen (18 tot 37 jaar). Er was geen verschil in  $t_{max}$  en  $t_{1/2}$  tussen de twee populaties (zie rubriek 4.2).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Systemische blootstelling aan frovatriptan en zijn  $t_{1/2}$  waren niet duidelijk verschillend bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 16 – 73 ml/min) in vergelijking met gezonde proefpersonen.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Na orale toediening bij mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijdsgroep van 44 tot 57 jaar met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klassen A en B) waren gemiddelde bloedconcentraties van frovatriptan binnen het bereik dat werd waargenomen bij gezonde jonge en oudere proefpersonen. Er is geen farmacokinetische of klinische ervaring met frovatriptan bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Tijdens toxiciteitsstudies na enkele of herhaalde toediening werden preklinische effecten alleen geobserveerd bij blootstellingsniveaus boven het maximale blootstellingsniveau bij de mens.

Tijdens standaard genotoxiciteitsstudies werd geen klinisch relevant genotoxisch effect van frovatriptan geconstateerd. Frovatriptan was foetotoxisch bij ratten, maar bij konijnen werd foetotoxiciteit alleen gezien met doses die ook voor het moederdier toxisch waren.

Frovatriptan had geen carcinogeen potentieel in standaard carcinogeniteitsstudies bij knaagdieren en in p53 (+/-) muisstudies, met blootstellingen die aanmerkelijk hoger lagen dan die bij mensen waarschijnlijk ooit zullen voorkomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### Tabletkern

Gesilificeerde microkristallijne cellulose  
Watervrije lactose  
Siliciumdioxide  
Natriumzetmeelglycolaat, type A  
Magnesiumstearaat

### Filmomhulling

Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 3350 (E1521)  
Triacetine  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Frovatriptan Prolepha 2,5 mg, filmomhulde tablet wordt verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PE/PCTFE witte, ondoorzichtige copolymeer met afdekfolie van aluminium.  
Verpakkingsgrootten van 1, 2, 3, 4, 6 of 12 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN**

Prolepha Research B.V.  
Molenzicht 7  
4881 BW Zundert  
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN**

RVG 112366

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 02 juli 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 7: 21 juni 2021