

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEWART 2.5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

2,5 mg frovatriptana eşdeğer 3,91 mg frovatriptan süksinat monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrit (sığır sütü kaynaklı) yaklaşık 100 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir yüzünde "m", diğer yüzünde "2.5" baskısı olan beyaz, yuvarlak bikonveks film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Auralı veya aurasız migren ataklarının başağrısı fazının akut tedavisinde endikedir. NEWART yetişkinlerde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Genel

Frovatriptan, migren ataklarının başlamasından sonra mümkün olduğunca erken alınmalıdır, fakat ilacın daha sonraki bir aşamada alınması da etkilidir. Frovatriptan profilaktik olarak kullanılmamalıdır.

Hasta ilk frovatriptan dozuna istenen reaksiyonu vermezse, aynı atak için ikinci bir doz alınmamalıdır.

Frovatriptan arka arkaya gelen migren ataklarında kullanılabilir.

##### Yetişkinler (18 ile 65 yaş arası)

Tavsiye edilen frovatriptan dozu 2,5 mg'dır.

İlacın ilk alınmasıyla oluşan rahatlama sonra migren tekrarlırsa, iki dozun alımı arasında iki saatlik bir aralık olması şartıyla, ikinci bir doz alınabilir.

Toplam günlük doz günde 5 mg'ı geçmemelidir.

**Uygulama şekli:**

Frovatriptan tabletler kırılmadan bütün olarak bir miktar su ile yutulmalıdır.

Besinler biyoyararlanımını etkilemez.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Frovatriptan, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı)**

Çocuklarda ve adölesanlarda frovatriptan kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu yüzden bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalarda frovatriptan verileri sınırlıdır. Bu yüzden bu gruptaki hastaların ilacı kullanması tavsiye edilmez.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- Frovatriptan veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- Miyokardiyal enfarktüs, iskemik kalp hastalığı, koroner vazospazm (örneğin Prinzmetal anjina), periferel vasküler hastalıklar geçirmiş olan hastalar (iskemik barsak hastalığı dahil), iskemik kalp hastalığı belirtileri olan hastalar
- Orta veya şiddetli hipertansiyon vakalarında ya da, kontrol edilmeyen hipertansiyon vakalarında
- Daha önce serebrovasküler bir kriz (CVA) geçirmiş olan veya geçici iskemik krizler (TIA) geçirmiş olan hastalar
- Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C)
- Frovatriptanın ergotamin veya ergotamin türevleri (metiserjid dahil olmak üzere) ile birlikte veya diğer 5-hidroksi triptamin (5-HT<sub>1</sub>) reseptör agonistleri ile birlikte alımı
- Frovatriptan hemiplejik, baziller veya oftalmoplejik migrenin kontrolünde kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Frovatriptan, sadece kesin migren teşhisi konmuş ise kullanılmalıdır.

Migren ataklarının diğer tedavilerinde olduğu gibi, önceden migren tanısı konulmamış hastalardaki baş ağrılarını tedavi etmeden önce ve atipik semptomları olan migrenlilerde diğer potansiyel ciddi nörolojik durumları olabileceği ihtimalini ortadan kaldırmak için gerekli araştırma yapılmalıdır. Migrenlilerin bazı serebrovasküler problemler açısından risk altında olabilecekleri unutulmamalıdır. (örneğin CVA veya TIA) Migrenin baş ağrısı evresinden önceki, aura evresi sırasında alınmasının güvenliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

Diğer 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonistlerinde olduğu gibi, sigara tiryakilerine, nikotin ile sigara bırakma tedavisi altında olan nikotin kullanıcılarına, koroner arter hastalıkları (CAD) riskine sahip olanlara bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmaksızın frovatriptan verilmemelidir.

(bkz. Bölüm 4.3). Bu risk faktörlerini taşıyan menapoz sonrası dönemde bulunan kadınlara ve 40 yaşın üzerindeki erkeklere özellikle dikkat edilmelidir. Tüm bunlara karşın kardiyak değerlendirmeler kardiyak hastalığı olan tüm hastaları tanımlamayabilir ve çok nadir olarak 5-HT<sub>1</sub> agonistlerinin uygulandığı alta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde ciddi kardiyovasküler olaylar meydana gelmiştir.

Frovatriptan göğüs ağrısı, sıkışma gibi şiddetli olabilen ve boğazı da etkileyen geçici semptomlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu tip belirtilerin iskemik kalp hastalığını düşündürdüğü durumlarda, ilave frovatriptan dozları alınmamalıdır ve ilave incelemeler yapılmalıdır.

Ergotamin içeren bir ilaç alınmışsa frovatriptanın ancak 24 saat sonra alınması tavsiye edilir. Yine aynı şekilde frovatriptan alınmışsa ergotamin içeren bir ilacın ancak 24 saat sonra alınması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

İlacın çok sık kullanımı durumunda (ürünün yanlış kullanımı anlamına gelen bir kaç gün arka arkaya tekrarlı dozların alımı), etkin madde vücutta birikim yapabilir ve bu durum ilacın yan etkilerini de arttırabilir. Bu durum gerçekleşir ya da bundan şüphe edilirse, doktora danışılmalı ve tedavi kesilmelidir. Düzenli başağrısı ilacı kullanımına rağmen (ya da bu nedenle), sıklıkla ya da günlük başağrısı olan hastalarda migren dışı başağrısı olasılığı dikkate alınmalıdır.

Tavsiye edilen frovatriptan dozunu aşmayınız (bkz. Bölüm 4.2).

Triptanların (5-HT agonistler), St John's Worth (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlarla birlikte kullanımı sırasında istenmeyen etkiler daha sık görülebilir.

Bu ürün laktoz içermektedir. Bu nedenle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukozgalaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Birlikte kullanımı kontrendike olanlar:

Ergotamin ve ergotamin türevleri (metiserjid dahil olmak üzere) ve diğer 5-HT<sub>1</sub> agonistleri Aynı migren krizi için birlikte kullanıldıklarında ilave vazospastik etkileri yüzünden hipertansiyon ve koroner arter konstrüksiyon riski bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.3).

Etkileri aditif olabilir. Frovatriptan alımından önce ergotamin tipi bir ilaç kullanılmışsa, en az 24 saat beklenmesi tavsiye edilir. Aynı şekilde tersi söz konusu ise, ergotamin tipi bir ilaç almadan önce frovatriptan alınmış ise, 24 saat beklenmesi tavsiye edilir. (bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler:

Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri

Frovatriptan bir MAO-A substratı değildir, ancak bir serotonin sendromu veya hipertansiyon açısından taşıdığı potansiyel risk ihmal edilemez (bkz. Bölüm 5.2).

Birlikte kullanımında dikkat gösterilmesi gerekenler:

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin)

Diğer triptanlarda olduğu gibi, hipertansiyon, koroner vasküler konstrüksiyon veya serotonin sendromu açısından potansiyel riski vardır. Bu sendromun önlenmesinde tavsiye edilen dozaja tam uyum en önemli faktördür.

Selektif serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri:

Diğer triptanlarda olduğu gibi, serotonin sendromu açısından potansiyel riski vardır.

Metil ergometrin:

Hipertansiyon riski, koroner arter konstrüksiyonu

Fluvoksamin:

Fluvoksamin sitokrom CYP1A2'nin güçlü bir inhibitörüdür ve bu ilacın frovatriptanın kan düzeylerini %27-49 arttırdığı gözlenmiştir.

Oral kontraseptifler:

Oral kontraseptif kullanmakta olan kadın bireylerde, frovatriptan konsantrasyonları oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre %30 oranında daha fazladır. Advers etkilerin profilinde artan bir sıklık rapor edilmemiştir.

Hypericum perforatum /St. John's Worth (oral yolla):

Diğer triptanlarda olduğu gibi, serotonin sendromunun gerçekleşme riski artabilir.

### **Özel popülasyonlara ait ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Hamile kadınlarda frovatriptan kullanımının güvenliği ile ilgili herhangi bir veri yoktur.

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar üreme toksitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için taşıdığı potansiyel risk bilinmemektedir. Frovatriptan çok zorunlu olmadıkça hamilelikte kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Frovatriptan ve/veya onun metabolitleri, sıçanların sütüne geçmektedir. Sütte bulunan maksimum konsantrasyon, maksimum kan düzeylerinden dört kat fazladır. Frovatriptanın veya onun metabolitlerinin, insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemekle beraber, emzirmekte olan annelere, çok zorunlu olmadıkça frovatriptan kullanımı önerilmemektedir. Kullanımı zorunlu ise süt vermeye 24 saatlik ara verilmelidir.

### **Üreme Yeteneği/ Fertilite**

Üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacın, araç veya makine kullanımı üzerindeki etkileri için yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Migren veya frovatriptan tedavisi, uyuklamaya neden olabilir. Hastaların, migren atakları sırasında ve frovatriptan kullanımını takiben araç kullanma gibi kompleks işleri gerçekleştirme yeteneklerini değerlendirmeleri tavsiye edilir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, MedDRA sistemine göre ve en sık görülenler en önce belirtmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Frovatriptan, tavsiye edilen 2,5 mg'lık doz ile, 2.700'ün üzerinde hastaya verilmiştir ve en sık rastlanan yan etkileri ( $< \%10$ ) baş dönmesi, yorgunluk, parestezi, baş ağrısı ve vasküler kızarıklığıdır. Frovatriptan ile gerçekleştirilen klinik denemelerde rapor edilen istenmeyen etkiler, genellikle hafif veya orta derecede olup geçicidir. İstenmeyen etkiler olarak rapor edilen belirtilerden bazıları migren belirtileri ile ilişkili olabilir.

Aşağıda, 2,5 mg frovatriptan tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülen ve 4 plasebo kontrollü denemede plasebo ile gerçekleşenden daha büyük bir sıklıkta görülmüş olan advers reaksiyonlar gösterilmektedir. Vücut sisteminde azalan görülme sıklığına göre sırasıyla listelenmiştir.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Lenfadenopati

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: aşırı duyarlılık reaksiyonları (kutanöz bozukluklar, anjiyoödem ve anafilaksi dahil)

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dehidrasyon

Seyrek: Hipoglisemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete, uykusuzluk, konfüzyon, sinirlilik, ajitasyon, depresyon, depersonalizasyon

Seyrek: Anormal rüya görme, kişilik bozuklukları

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, parestezi, baş ağrısı, uyku hali, his duyarlılığı veya kaybı, hipoestezi,

Yaygın olmayan: Tat alma duyusunda bozukluk, tremor, dikkat eksikliği, uyuklama, hiperestezi, sedasyon, baş dönmesi, istemsiz kas kasılmaları

Seyrek: Hafıza kaybı, kas kasılması, kas gevşemesi, yavaşlayan refleksler, hareket bozukluğu

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme anormallikleri

Yaygın olmayan: Gözde ağrı, gözde iritasyon, fotofobi

Seyrek: Gece körlüğü

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması, kulak ağrısı

Seyrek: Kulakta rahatsızlık, kulak hastalığı, kulak kaşıntısı, hiperakuzi

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi

Seyrek: Bradikardi

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü, koroner arteriospazm

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüzde Kızarma

Yaygın olmayan: Periferik soğukluk, hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Boğazda sıkışma hissi

Yaygın olmayan: Rinit, sinüzit, boğaz ağrısı

Seyrek: Epistaksis, hıçkırık, hiperventilasyon, solunum bozukluğu, boğazda iritasyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu, dispepsi, karın ağrısı

Yaygın olmayan: İshal, disfaji, flatulans, midede rahatsızlık, abdominal distansiyon

Seyrek: Kabızlık, erüktasyon, gastroözofageal reflü, irritabl barsak sendromu, dudak blisteri, dudakta ağrı, özefagus spazmı, ağız mukozası kabarması, peptik ülser, tükrük bezi ağrısı, stomatit, diş ağrısı

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Terlemede artış

Yaygın olmayan: Pruritus

Seyrek: Eritem, piloereksiyon, purpura, ürtiker

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas iskelet sistemi tutulması, kas iskelet sistemi ağrısı, eklem ağrısı, sırt ağrısı, artralji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pollakiüri, poliüri

Seyrek: Noktüri, böbrek ağrısı

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Memede hassasiyet

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik, göğüste rahatsızlık

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, sıcak basması, sıcak intoleransı, ağrı, asteni, susuzluk, tembellik, enerji artması, keyifsizlik

Seyrek: Yüksek ateş

### **Araştırmalar**

Seyrek: Kanda bilirubin artışı, kan kalsiyum azalması, anormal ürin analizi

## Yaralanma ve zehirlenme

Seyrek: Yaralanma

İki açık, uzun vadeli klinik çalışmada gözlenen yan etkiler yukarıda sıralananlardan farklı değildir.

Kutanöz bozukluklar ve anafilaksiyi içeren sıklığı bilinmeyen hipersensitivite reaksiyonlarına ait pazarlama sonrası raporlar mevcuttur.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Frovatriptan tabletler ile doz aşımı konusunda sınırlı bilgi bulunmaktadır. Migreni olan erkek ve kadın hastalara verilen maksimum oral frovatriptan dozu 40 mg'dır (2,5 mg'lık tavsiye edilen dozun 16 katı) ve sağlıklı erkek bireylere verilen maksimum tek dozaj 100 mg'dır (tavsiye edilen klinik dozajın 40 katı). Her iki durumda da Bölüm 4.8 içinde bahsi geçen yan etkilerden farklı yan etkiler saptanmamıştır. Ancak, pazarlama sonrası deneyimde ciddi bir koroner vazospazm olgusu yer almaktadır; migren profilaksisi için trisiklik antidepresan almakta olan hasta ardışık üç gün önerilen dozun 4 katı dozda frovatriptan kullanmıştır. Hasta düzelmiştir.

Frovatriptanın bilinen spesifik herhangi bir antidotu bulunmamaktadır. Frovatriptanın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 26 saattir (bkz. Bölüm 5.2).

Frovatriptanın serum konsantrasyonları üzerinde hemodiyalizin ve peritoneal diyalizin etkisi bilinmemektedir.

### *Tedavisi*

Frovatriptanın aşırı dozda alınması durumunda, hasta en az 48 saat boyunca gözlem altına alınmalı ve gerekli olan tüm destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

## 5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antimigren preparatları, Selektif 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonistleri ATC kodu: N02CC07

Frovatriptan, radyoligand çalışmalarda 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> bağlanma yerlerine yüksek afinitesi olan 5-HT reseptörleri için selektif bir agonisttir ve fonksiyonel biyolojik çalışmalarda 5-HT<sub>1B</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerinde güçlü agonist etkiler gösterir. 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörleri için belirgin bir seçiciliğe sahiptir ve 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>,  $\alpha$ -adreno reseptörler veya histamin reseptörlerine anlamlı afinite göstermez. Frovatriptanın benzodiazepin bağlanma yerlerine anlamlı afinitesi yoktur.

Frovatriptanın, migrende ekstraserebral ve intrakraniyal arterler üzerinde selektif bir etkisi olduğu ve bu şekilde bu damarların aşırı dilatasyonlarını baskıladığı düşünülmektedir. Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda frovatriptan, izole edilmiş koroner arterler üzerinde hiç bir etki olmadan veya hafif bir etki ile, izole edilmiş serebral arterlerin konstrüksiyonunu sağlar.

Migren baş ağrıları ve bunlara eşlik eden belirtiler üzerinde frovatriptan tedavisinin klinik etkinliği, üç çok merkezli plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda frovatriptan 2,5 mg, plasebo ile karşılaştırıldığında, baş ağrısı yanıtında ilk cevap ve doz sonrası 2. ve 4. saatte üstün bulunmuştur.

Sağlıklı ve yaşlı deneklerde, 2,5 mg frovatriptanın tek bir oral dozunu takiben, bazı deneklerde sistolik arter basıncında (normal sınırlar içinde kalmakla beraber) geçici değişiklikler gözlenmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler:

#### Emilim:

Tek bir oral 2,5 mg'lık frovatriptan dozunun sağlıklı bireylere verilmesinden sonra, 2. ve 4. saatte frovatriptanın ortalama maksimum kan konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) erkeklerde 4,2 ng/mL ve kadınlarda 7,0 ng/mL'dir. Eğri altında kalan ortalama alan (AUC) erkekler için 42,9 ng.h/mL ve kadınlarda 94,0 ng.h/mL'dir.

Oral biyoyararlanım erkeklerde %22 ve kadınlarda %30'dur. Frovatriptanın farmakokinetik özellikleri, sağlıklı bireylerde ve migren hastalarında benzer özellikler göstermektedir ve bir migren krizi geçiren migren hastasında görülen farmakokinetik parametreler ile krizler arasındaki bir migren hastasındaki parametreler arasında, herhangi bir farklılık söz konusu değildir.

Frovatriptan, klinik çalışmalarda kullanılan dozaj aralığında genel olarak doğrusal bir farmako-kinetik yapı ortaya koymuştur (1 mg ile 40 mg arasında).

Frovatriptanın biyoyararlanımı üzerinde yiyeceklerin anlamlı bir etkisi yoktur, ancak yiyeceklerin alımı yaklaşık olarak 1 saatlik bir süre ile  $t_{max}$  süresini geciktirir.

#### Dağılım:

0,8 mg frovatriptanın intravenöz verilmesini takiben, frovatriptanın kararlı durum hacmi, erkeklerde 4,2 L/kg ve kadınlarda 3,0 L/kg'dır.

Frovatriptanın serum proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık %15). Kararlı durumda kan hücrelerine geri dönüşümlü bağlanma oranı, erkekler ve kadınlar arasında herhangi bir farklılık olmayacak şekilde, yaklaşık %60'dır. Denge durumunda "kan: plazma" oranı yaklaşık "2:1"dir.

#### Biyotransformasyon:

Radyolojik olarak işaretlenmiş olan 2,5 mg frovatriptan tabletlerinin sağlıklı erkek bireylere oral yolla verilmesinden sonra, dozajın %32'si idrarda ve %62'si feçeste saptanmıştır. İdrarla atılan radyolojik olarak işaretlenmiş bileşikler, değişime uğramamış frovatriptan, hidroksi frovatriptan, N-asetil desmetil frovatriptan, hidroksi N-asetil desmetil frovatriptan ve desmetil frovatriptan ile birlikte daha az önemli bir kaç diğer metabolitdir. Desmetil frovatriptanın, ana bileşiğe göre 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerine yaklaşık 3 kat daha düşük afinitesi bulunmaktadır. N-asetil desmetil frovatriptanın, 5-HT<sub>1</sub> reseptörlerindeki afinitesi ihmal edilebilecek düzeydedir. Diğer metabolitlerin etkinlikleri araştırılmamıştır.



İn vitro çalışmaların sonuçları, CYP1A2'nin, frovatriptan metabolizmasında temel etken olan sitokrom P450 izoenzimi olduğu konusunda önemli bulgular sağlamıştır. Frovatriptan, *in vitro* olarak CYP1A2'yi baskılamaz veya aktive etmez.

Frovatriptan insan monoaminooksidaz enzimlerinin (MAO) veya sitokrom P450 izoenzimlerinin bir inhibitörü değildir ve bu yüzden ilaç-ilaç etkileşimleri açısından düşük bir potansiyeli bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.5). Frovatriptan bir MAO substratı değildir.

#### Eliminasyon:

Frovatriptanın eliminasyonu, 2 ila 6 saat arasında etki gösteren bir dağılıma sahip olarak, bifaziktir. Ortalama sistemik klerens, erkeklerde 216 mL/dakika ve kadınlarda 132 mL/dakikadır. Renal klerens, erkeklerde toplam klerensin %38'ini (82 mL/dakika) ve kadınlarda toplam klerensin %49'unu (65 mL/dakika) oluşturmaktadır. Terminal eliminasyon yarı ömrü cinsiyet farkı olmaksızın yaklaşık 26 saattir. İlacın oral alımından 12 saat sonra emilim ve dağılım aşamaları tamamlanır. Sonrasında ilacın plazma konsantrasyonundaki azalmayı belirleyen faz eliminasyon fazıdır

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

NEWART doğrusal farmakokinetik sergiler.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet

Frovatriptan için AUC ve  $C_{max}$  değerleri, erkeklerde kadınlara göre (yaklaşık olarak %50) daha düşüktür. Bu kısmen de olsa oral kontraseptiflerin ilaç ile birlikte kullanılmasından dolayıdır. Klinik kullanımda 2,5 mg dozajın etkinliği veya güvenliğine dayalı olarak, cinsiyete göre dozaj ayarlamalarının yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Yaşlılarda

Sağlıklı yaşlı bireylerde (65 ile 77 yaş arası) AUC, genç bireyler (18 ile 37 yaş arası) ile kıyaslandığında, erkeklerde %73 ve kadınlarda %22 oranında artmıştır. İki popülasyon arasında  $t_{max}$  veya  $t_{1/2}$  açısından bir farklılık söz konusu değildir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi 16-73 mL/dakika) erkek ve kadın bireylerde, frovatriptanın sistemik etkisi, sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

#### Karaciğer yetmezliği

Orta veya hafif düzeyde karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece A ve B) olan, 44 ile 57 yaş arasındaki erkek ve kadın bireylerde oral yolla verilmesinden sonra, frovatriptanın ortalama kan konsantrasyonları, sağlıklı genç ve yaşlı bireylerde gözlenen aralıktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan bireylerde, frovatriptanın farmakokinetik veya klinik etkileri hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.3)

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Tek veya tekrarlanan dozlar sonrasında gerçekleştirilen toksisite çalışmaları sırasında, prelinik etkiler, sadece insanlardaki maksimum seviyeleri aşan düzeylerde gözlenmiştir.

Standart genotoksikite çalışmaları, frovatriptanın klinik olarak ilaç ile ilişkili genotoksik potansiyeli olduğunu ortaya koymamıştır. Frovatriptan, sıçanlarda fototoksikdir, fakat tavşanlarda fototoksikite sadece maternal toksik dozaj düzeylerinde gözlenmiştir.

Frovatriptan, insanlarda beklendiğinden önemli ölçüde daha yüksek maruz kalma düzeyleri ile gerçekleştirilen, p53 (+/-) fare çalışmalarında ve kemirgen karsinojenite çalışmalarında, potansiyel olarak karsinojenik bulunmamıştır.

## **6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

*Çekirdek tablet:*

Laktoz, anhidrit (sığır sütü kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Kollaidal silika anhidrit  
Sodyum nişasta glikolat (TipA)  
Magnezyum stearat

*Film kaplama:*

Opadry beyaz:  
Hipromelloz (E 464)  
Titanyum dioksit (E 171)  
Laktoz anhidrit  
Makrogol 3000  
Triasetin

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki ve oda sıcaklığında, ışıktan korunacak şekilde saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

1, 3 , 6 ve 12 film tablet içeren PVC/PE/ACLAR/Alüminyum blister ambalajlar.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7 RUHSAT SAHİBİ**

Ulagaylar İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.  
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4  
Maslak Office Building Kat: 7-8  
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul  
Tel.: (212) 467 11 11

Fax: (212) 467 12 12

**8 RUHSAT NUMARASI**  
2021/255

**9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat tarihi: 20.08.2021  
Ruhsat yenileme tarihi: 18.04.2016

**10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Ağustos 2021