

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FROVATEX 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg frovatriptan (als succinaatmonohydraat).
Hulpstof met bekend effect: ongeveer 100 mg lactose per tablet.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Witte bolronde, filmomhulde tablet met aan één kant de letter "m" en aan de andere kant "2.5".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraine-aanvallen, met of zonder aura.
FROVATEX is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Frovatriptan dient zo snel mogelijk na de eerste tekenen van een migraine-aanval te worden ingenomen, maar is ook effectief wanneer het in een later stadium wordt ingenomen. Frovatriptan mag niet profylactisch worden gebruikt.

Wanneer een patiënt geen respons vertoont op de eerste dosis frovatriptan, mag geen tweede dosis worden genomen voor dezelfde aanval, aangezien geen verbetering is gezien.

Frovatriptan kan voor volgende migraine-aanvallen worden gebruikt.

Volwassenen (leeftijd 18 – 65 jaar)

De aanbevolen dosis frovatriptan is 2,5 mg.

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

De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 5 mg.

Pediatische patiënten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van FROVATEX bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Het gebruik in deze leeftijdsgroep wordt daarom niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere personen (ouder dan 65 jaar)

Gegevens over frovatriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar blijven beperkt. Het gebruik in deze categorie patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot middelmatige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Frovatriptan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel en met water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, ischemische hartziekte, coronaria- spasmen (bv. Prinzmetal angina), perifere vaatziekte, patiënten die symptomen of tekenen hebben die duiden op ischemische hartziekte.
- matig ernstige of ernstige hypertensie, onbehandelde milde hypertensie.
- eerder 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-HT₁) receptoragonisten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Frovatriptan mag alleen worden gebruikt als de diagnose migraine met zekerheid is vastgesteld.

Frovatriptan is niet geïndiceerd voor de behandeling van hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine.

Net als met andere behandelingen voor migraine-aanvallen, 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 (bv. CVA of TIA).

De veiligheid en werkzaamheid van frovatriptan toegediend tijdens de aurafase, vóór de hoofdpijnfase van migraine, zijn niet vastgesteld.

Net als met andere 5-HT₁-receptoragonisten mag frovatriptan zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie niet worden toegediend aan patiënten met kans op coronaire hartziekte (CAD), inclusief patiënten die zware rokers zijn 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 cardiovasculaire ziekte heeft. In zeer zeldzame gevallen hebben zich na toediening van 5-HT₁-receptoragonisten ernstige hartaanvallen voorgedaan bij 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 het niet opnieuw toegediend worden.

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 pijnstiller bij hoofdpijn kan deze verergeren. Wanneer dit verschijnsel zich voordoet of wordt vermoed, is het noodzakelijk een arts te raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten met dagelijkse of geregelde hoofdpijn ondanks (of wegens) regelmatig gebruik van medicatie tegen hoofdpijn moet de mogelijkheid van MOH (medication overuse headache = hoofdpijn door overmatig gebruik van medicatie) in aanmerking worden genomen.

De aanbevolen dosis frovatriptan mag niet worden overschreden.

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

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CONTRA-INDICATIES VOOR GELIJKTIJDIG GEBRUIK

Ergotamine en ergotaminederivaten (inclusief methysergide) en andere 5-HT₁-agonisten

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

De effecten kunnen additief zijn. Het is raadzaam tenminste 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 of aan ergotamine verwante stoffen toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik 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 met voorzichtigheid

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

Mogelijk risico op hypertensie, coronaire vaatconstrictie of serotoninesyndroom.

Zich strikt aan de aanbevolen dosis 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 gebruikten hadden een 30% hogere frovatriptanspiegel dan vrouwen die geen oraal anticonceptivum gebruikten. Er werd geen stijging van de incidentie van het bijwerkingenprofiel gemeld.

Hypericum perforatum (sint-janskruid) (oraal)

Zoals met andere triptanen is er een verhoogde kans op een serotoninesyndroom.

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. FROVATEX wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiva gebruiken, tenzij het middel echt noodzakelijk is.

Borstvoeding

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

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 pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

FROVATEX wordt niet aanbevolen gedurende de borstvoeding, tenzij het middel duidelijk nodig is. In zo'n 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 gedaan naar de beïnvloeding van 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 migraine-aanval of na gebruik van frovatriptan.

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 spontaan reversibel. 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 4 placebogecontroleerde studies vaker voorkwamen dan met placebo. Zij zijn ingedeeld in dalende incidentie en volgens orgaansysteem. Bijwerkingen die verzameld werden na de commercialisering zijn aangegeven met een asterisk *.

Systeem/orgaanklasse	Vaak \geq 1/100 < 1/10	Soms \geq 1/1000 < 1/100	Zelden \geq 1/10 000 < 1/1000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Lymfadenopathie	
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheidsreacties* (met inbegrip van huidaandoeningen, angio-oedeem en anafylaxie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Uitdroging	Hypoglykemie	
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	
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornis	Oogpijn, oogirritatie, fotofobie	Nachtblindheid	
Evenwichtsorganen- en ooraandoeningen		Tinnitus, oorpijn	Ongemak aan het oor, oorklachten, oorpruritus, hyperacusis	
Hartaandoeningen		Palpaties, tachycardie	Bradycardie	Myocardinfarct*, coronair arteriospasme*
Bloedvataandoeningen	Flushing	Perifeer gevoel van kou, hypertensie		

Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Toegeknepen keel	Rhinitis, sinusitis, faryngolaryngeale pijn	Epistaxis, hik, hyperventilatie, ademhalingsstoornis, keelirritatie	
Maagdarmsel-selaandoeningen	Misselijkheid, droge mond, dyspepsie, abdominale pijn	Diarree, dysfagie, flatulentie, maagongemak, abdominale uitzetting	Constipatie, eructatie, gastrooesofagale refluxziekte, prikkelbare darmsyndroom, lipblaas, lippijn, oesofagusspasme, blaarvorming op de orale mucosa, maagzweer, speekselklierpijn, stomatitis, kiespijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Pruritus	Erytheem, piloerectie, purpura, urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstijfheid, skeletspierpijn, pijn in de extremiteiten, rugpijn, artralgie,		
Nier- en urinewegaandoeningen		Pollakiurie, polyurie	Nocturie, nierpijn	
Voorplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Pijnlijke borsten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, ongemak op de borst	Pijn op de borst, warmtegevoel, temperatuurintolerantie, pijn, asthenie, dorst, traagheid, toegenomen energie, malaise	Pyrexie	
Onderzoeken			Toename bloedbilirubine, afname calcium in het bloed, abnormale resultaten urineanalyse	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Beet	

In twee open langetermijn klinische studies werden geen andere dan de bovengenoemde effecten waargenomen.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De gegevens over overdosis met frovatriptan tabletten zijn beperkt. De maximale enkele orale dosis frovatriptan die aan mannelijke en vrouwelijke patiënten met migraine werd gegeven, was 40 mg (16 maal de aanbevolen klinische dosis van 2,5 mg) en de maximale enkele dosis die aan gezonde mannelijke patiënten werd gegeven, was 100 mg (40 maal de aanbevolen klinische dosis). Beide dosissen gaven geen aanleiding tot bijwerkingen bovenop de bijwerkingen vermeld in rubriek 4.8. Er is echter post-marketing één ernstig geval van coronair vasospasme gemeld na inname van 4 maal de aanbevolen dosis frovatriptan gedurende drie opeenvolgende dagen bij een patiënt die profylactisch tegen 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 de 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-HT₁)-receptoragonisten
ATC-code: N02CC07

Frovatriptan is een selectieve agonist voor 5-HT-receptoren, die hoge affiniteit vertoont voor 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-bindingsplaatsen in radioligandassays, en sterke agonisteffecten op 5-HT_{1B} en 5-HT_{1D}-receptoren in functionele bioassays. Frovatriptan vertoont duidelijke selectiviteit voor 5-HT_{1B/1D}-receptoren en heeft geen significante affiniteit voor 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5HT₄- of 5-HT₆-receptoren, voor α-adrenoreceptoren of histaminereceptoren. Frovatriptan heeft geen significante affiniteit voor benzodiazepinebindingsplaatsen.

Men neemt aan 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 gezonde oudere mensen zijn bij enkele proefpersonen 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 gelijk bij gezonde proefpersonen en migrainepatiënten en er was geen verschil in farmacokinetische parameters bij dezelfde patiënten tijdens een migraine-aanval 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 enig verschil tussen mannen en vrouwen. De bloed/plasma-ratio was 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 faeces. 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-HT₁-receptoren dan de moederverbinding. N-acetyl-desmethyl-frovatriptan had verwaarloosbare affiniteit voor 5-HT₁-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.

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 personen

Bij gezonde oudere proefpersonen (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).

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.

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 de maximale blootstelling 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 carcinogeniteitstudies 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

Watervrije lactose
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Opadry wit:
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Watervrije lactose
Macrogol 3000
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC//Aluminium blisterverpakking met 1, 2, 3, 4, 6 en 12 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden voorschriften.

vernietigd overeenkomstig lokale

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België
BE240344

Luxemburg
Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2009020212
Nationale nummers:

- FROVATEX 2,5 mg 1 filmomhulde tablet: 0350253
- FROVATEX 2,5 mg 2 filmomhulde tabletten: 0318063
- FROVATEX 2,5 mg 6 filmomhulde tabletten: 0318077
- FROVATEX 2,5 mg 30 filmomhulde tabletten: 0318081

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 september 2002
Datum van laatste verlenging: 11 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024
Goedkeuringsdatum: 11/2024