

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт
Релиева® 2,5 mg филмирани таблетки
Relieva® 2,5 mg film-coated tablets

2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg фроватриптан (frovatriptan) (под формата на succinate monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Кръгла биконвексна бяла филмирана таблетка, с отбелязани от едната страна "M", а от другата – "2.5".

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Остро лечение на фазата на главоболие при мигренозен пристъп с или без аура.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Общи указания

Фроватриптан трябва да се приема по възможност веднага след началото на мигренозния пристъп. Ако се приеме в по-късен стадий, той също е ефективен. Фроватриптан не трябва да се използва профилактично. Таблетките се поглъщат цели с вода.

При липса на отговор от страна на пациента към първата доза фроватриптан, не трябва да се прилага втора доза по време на същия пристъп поради липса на доказана полза.

Фроватриптан може да се използва отново при следващи мигренозни пристъпи.

Възрастни (между 18 и 65 години)

Препоръчителната доза фроватриптан е 2,5 mg.

При рекурентен пристъп след първоначално облекчение, може да се приложи втора доза, като интервалът между двата приема трябва да е най-малко 2 часа.

Общата дневна доза не трябва да надвишава 5 mg на ден.

Деца и юноши (под 18 години)

Липсват данни за приложение на фроватриптан в детска и юношеска възраст. Поради това не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

Напреднала възраст (над 65 години)

Данните за фроватриптан при пациенти над 65 години все още са ограничени. Поради това не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция не се налага прецизиране на дозата (вж. т. 5. 2 "Фармакокинетични свойства").

Нарушена чернодробна функция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 22040485

Разрешение № П - 9177 / 25. 03. 2010

Фроватриптан (frovatriptan) (под формата.....



При пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция не се налага прецизиране на дозата (вж. т. 5. 2 "Фармакокинетични свойства"). Фроватриптан е противопоказан при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. т. 4.3 "Противопоказания").

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към фроватриптан или някое от помощните вещества;
- пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, коронарен вазоспазм (ангина на Prinzmetal), периферна съдова болест, пациенти със симптоми или признаци, присъщи на исхемична болест на сърцето;
- умерена до тежка артериална хипертония, неконтролирана лека артериална хипертония;
- предшестваш мозъчно-съдов инцидент или транзиторни исхемични атаки;
- тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C);
- едновременно приложение на фроватриптан с ерготамин и ерготаминови производни (включително méthysergide) или други 5-хидрокситриптамин (5-HT₁) рецепторни агонисти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фроватриптан се използва само при категорично диагностицирана мигрена. Фроватриптан не е показан за лечение на хемиплегична, базиларна или офталмоплегична мигрена.

При пациенти, на които до момента не е била поставена диагноза мигрена или при пациенти с атипични симптоми на мигрена, подобно на други видове лечение на мигренозни пристъпи, преди лечението на главоболието трябва да се изключат други, потенциално сериозни неврологични състояния. Трябва да се отбележи, че пациентите с мигрена показват по-висок риск за определени мозъчно-съдови инциденти. (напр. мозъчно-съдови инциденти, транзиторни исхемични атаки).

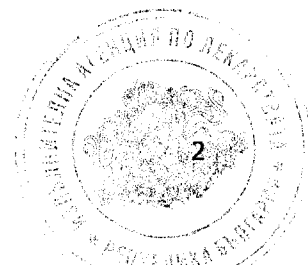
Все още не е установена безопасността и ефективността на фроватриптан, приложен във фазата на аурата, преди болковата фаза на мигрената.

Подобно на другите 5-HT₁ агонисти, фроватриптан не трябва да се прилага при пациенти с риск от коронарна артериална болест (включително при заклети пушачи или никотино-заместителна терапия без предварителна оценка на сърдечно-съдовия статус – вж. 4.3 "Противопоказания"). Необходимо особено внимание при жени в менопауза и при мъже над 40 години с тези рискови фактори. Въпреки това не винаги при оценка на сърдечния статус може да се диагностицира сърдечното заболяване. В много редки случаи при прием на 5-HT₁ от пациенти, които не страдат от сърдечно-съдово заболяване са наблюдавани тежки сърдечни инциденти.

Приложението на фроватриптан може да доведе до преходни симптоми като гърдна болка или стягане, което може да е интензивно и да обхваща и гърлото (вж. 4.8 "Нежелани лекарствени реакции").

При съмнение, че това са симптоми на исхемична болест на сърцето, приложението на фроватриптан се преустановява и се предприемат допълнителни изследвания.

Препоръчва се 24 часа след приложението на фроватриптан да не се прилага лекарство от групата на ерготамините. При приложение на ерготаминов продукт също трябва да се изчака 24 часа преди приложението на фроватриптан (вж. 4.3 "Противопоказания" и 4.5 "Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия").



При прекомерно честа употреба (приложение в продължение на няколко дни и граничещо с неправилна употреба на лекарството), лекарственото вещество може да акумулира и с това да повиши честотата на нежеланите лекарствени реакции. Освен това прекомерната употреба на анитимигренозен лекарствен продукт може да доведе до ежедневно хронично главоболие, което налага терапевтичен прозорец.

Да не се превишава препоръчителната дневна доза фроватриптан.

Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, Lapp дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Едновременното приложение на фроватриптан и лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до по-чести фроватриптан-обусловени нежелани лекарствени реакции (вж. 4.5 "Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия").

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

ПРОТИВОПОКАЗАНО Е ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА:

Ерготамини и ерготаминови производни (включително *méthysergide*) и други 5-HT₁ агонисти

При едновременно приложение по време на един и същ мигренозен пристъп има риск от хипертония и констрикция на коронарните артерии поради адитивен вазоспастичен ефект на лекарствата (вж. "Противопоказания").

Ефектът може да е адитивен. Препоръчително е след приложението на лекарство от групата на ерготамините да се изчака поне 24 часа преди приложението на фроватриптан. И обратно, след приложението на фроватриптан се препоръчва да се изчака поне 24 часа преди приложението на ерготамин-съдържащо лекарство (вж. 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВА ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА:

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Frovatriptan не е субстрат за MAO-A, но въпреки това не може да се изключи потенциален риска от възникване на серотонинов синдром или хипертония (вж. 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - перорално приложение

Риск от проява на серотонинов синдром.

Необходимо е редовно клинично проследяване (4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

НЕОБХОДИМО Е ВНИМАНИЕ ПРИ ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА:

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)

Потенциален риск от хипертония, коронарна вазоконстрикция или серотонинов синдром.

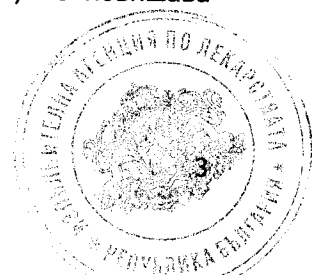
Стриктното придържане към препоръчаната дозировка е важно условие за предпазване от този синдром.

Метилергометрин

Риск от хипертония, констрикция на коронарните артерии.

Флувоксамин

Флувоксамин е мощен инхибитор на цитохром CYP1A2 и е доказано, че повишава кръвните нива на фроватриптан с 27-49%.



Перорални контрацептиви

При жени, приемащи перорални контрацептиви, концентрациите на фроватриптан са с около 30 % по-високи в сравнение с жени, които не употребяват перорални контрацептиви. Няма данни за повишена честота на нежеланите реакции.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не е установена безопасността на приложението на фроватриптан у бременни.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. 5.3 "Предклинични данни за безопасност"). Потенциалният риск при човека е неизвестен. Фроватриптан не трябва да се прилага по време на бременност с изключение на случаи с доказана необходимост

Кърмене

Фроватриптан и/или метаболитите му се екскретират в млякото на кърмещи пълхове. Максималната концентрация в млякото е около четири пъти по-висока от максималните кръвни нива. Въпреки че не е известно дали фроватриптан се екскретира в човешкото мляко, приложението на фроватриптан у кърмачки не е препоръчително, освен ако не е изключително наложително. В този случай трябва да се спазва интервал от 24 часа.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват изпитвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

Мигрената, както и лечението с фроватриптан, може да прдизвикат сънливост. Пациентите трябва да се посъветват сами да преценят възможностите си за извършване на сложни операции като шофиране по време на мигренозен пристъп и след приложение на фроватриптан.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на препоръчителната доза 2,5 mg фроватриптан при повече от 2700 пациента, най-честите странични ефекти (<10 %) са замаяност, отпадналост, парестезии, главоболие и съдово зачервяване. Нежеланите ефекти, наблюдавани при клинични изпитвания с frovatriptan са преходни, обикновено леки до умерени и отшумяват спонтанно. Някои от симптомите, съобщавани като нежелани ефекти, могат да бъдат свързани със симптомите на мигрената.

Следната таблица демонстрира всички нежелани реакции, за които се счита, че са свързани с лечението с 2,5 g фроватриптан и показват по-висока честота в сравнение с плацебо при четири плацебо – контролирани клинични изпитвания. Те са групирани по системи и са изброени по честота на възникване:

Система	Чести >1/100 <1/10	Нечести >1/1000 <1/100	Редки >1/10 000 <1/1000
Централна и периферна нервна система	Замаяност, парестезии, главоболие, сомнолен-тност, дизестезия, хипоестезия	Тремор, хиперестезия, вертиго, спонтанни мускулни контракции	Хипертония, хипотония, забавени рефлексии, парализа на езика
Гастро-интестинални нарушения	Гадене, сухота в устната кухина, диспепсия, коремна болка	Диария, дисфагия, флатуленция, констипация	Хейлит, оригване, гастроинтестинални нарушения NOS, гастроэзофагиален рефлукс, хълцане, спазъм на хранопровода, пептична язва, болка в слюнчените жлези,



			стоматит, болка от страна на зъбите
Общи нарушения в целия организъм	Отпадналост, чувство за абнормна температура, гръдна болка	Болка, астения, треска	Болка в долните крайници
Психиатрични нарушения		Безпокойство, безсъние, объркване, нервност, възбуда, нарушена концентрация, еуфория, депресия, абнормни мисли, деперсонализация	Амнезия, засилване на депресията, абнормни сънища, личностни разстройства
Съдови (екстракардиални)	Зачервяване		
Дихателни	Стягане в гърлото	Ринит, фарингит, синусит, ларингит	Хипервентиляция
Мускулно-скелетни	Болки в костите	Болки в гърба, артралгия, артроза, мускулна слабост	
Нарушения в зрението	Нарушения в зрението		
Кожа и придатъци	Повишено изпотяване	Пруритус	Уртикария
Сърдечна честота и ритъм	Палпитации	Тахикардия	Брадикардия
Слух и вестибуларни нарушения		Тинитус, болка в ушите, нарушения от страна на ушите NOS	Хиперакузис
Сетивни и други нарушения		Нарушения във вкуса	
Метаболитни и храносмилателни нарушения		Жажда, дехидратация	Хипокалциемия, хипогликемия
Нарушения на отделителната система		Често уриниране, полиурия	Никтурия, болка в бъбреците, тъмна урина
Общи сърдечносъдови нарушения		Хипертония	
Тромбоцити, кръвене и нарушения на кръвосъсирване			Епистаксис, пурпура
Автономна нервна система			Синкоп
Жлъчно-чернодробни нарушения			Билирубинемия
Вторични последствия			Умишлени наранявания
Нарушения от страна на левкоцитите и ретикулоендотелна система			Лимфаденопатия

Наблюдаваните ефекти при две отворени дългосрочни клинични изпитвания не са се различавали от гореизбрените.



4.9 Предозиране

Липсва пряк опит с пациенти, предозирали фроватриптан. Максималната еднократна перорална доза фроватриптан, прилагана при мъже и жени с мигрена, е 40 mg (16 пъти по-висока от препоръчителната доза 2.5 mg) и максималната еднократна доза, прилагана при здрави мъже, е 100 mg (40 пъти по-висока от препоръчителната доза). И двете са понесени добре.

Липсва специфичен антидот за фроватриптан. Времето за полуелиминиране на фроватриптан е приблизително 26 часа (5.2 "Фармакокинетични свойства").

Не е известен ефектът от хемодиализата или перитонелната диализа върху серумните концентрации на фроватриптан.

Лечение

В случай на предозиране с фроватриптан, пациентът трябва да е под пряк медицински контрол поне 48 часа, като се прилага необходимата поддържаща терапия.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен 5-HT₁ рецепторен агонист (N: централна нервна система).

АТС код: N02CC07

Фроватриптан е селективен 5-HT рецепторен агонист, който показва висок афинитет към 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} свързващите места на рецепторите при радиосвързващи анализи и проявява мощен агонистичен ефект към 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} рецепторите при функционални биоанализи. Проявява изразена селективност към 5-HT_{1B/1D} рецепторите и липса на сигнификантен афинитет към 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, α-адренорецепторите или хистаминовите рецептори. Липсва значителен афинитет на фроватриптан към бензодиазепиновите свързващи места.

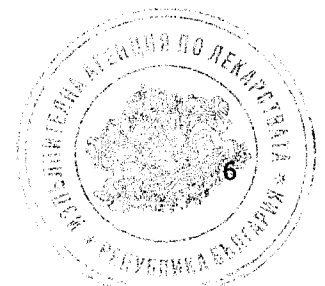
Счита се, че фроватриптан действа селективно върху екстрацеребралните интракраниални артерии, като инхибира прекомерната дилатация на тези съдове при мигрената. При клинично значими концентрации, фроватриптан води до констрикция на изолирани човешки мозъчни артерии при липса на ефект или с много малък такъв върху изолирани човешки коронарни артерии.

Кличината ефикасност на фроватриптан при лечение на мигренозно главоболие и придружаващите симптоми бе проучена в три многоцентрови плацебо-контролирани изпитвания. При всички тези изпитвания фроватриптан 2,5 mg превъзхожда плацебо по отношение отшумяване на главоболието 2-4 часа след приложението и времето за достигане на първия отговор. Облекчение на болката (намаление на силното или умереното главоболие до леко или липса на главоболие) след 2 часа е 37-46 % при фроватриптан и 21-27 % при плацебо.

Пълно облекчение на болката след 2 часа е постигнато при 9-14 % при приложение на фроватриптан и 2-3 % при плацебо. Максималната ефективност на фроватриптан може да се очаква 4 часа след приложението му.

При клинични изпитвания, сравняващи 2.5 mg фроватриптан и 100 mg sumatriptan, ефикасността на 2,5 mg фроватриптан на 2-я и 4-я час е малко по-ниска в сравнение с тази на 100 mg sumatriptan. Честотата на нежеланите лекарствени реакции при 2,5 mg фроватриптан е малко по-ниска в сравнение със 100 mg sumatriptan. Липсват изпитвания, сравняващи 2,5 mg фроватриптан с 50 mg sumatriptan.

При здрави индивиди в напреднала възраст, след еднократна перорална доза от 2,5 mg фроватриптан са наблюдавани преходни промени в систолното артериалното налягане (в нормални граници) при някои индивиди.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След приложение на еднократна перорална доза от 2,5 mg при здрави индивиди, средната максимална плазмена концентрация фроватриптан (C_{max}), се достига между 2 и 4 час и е 4,2 ng/mL при мъже и 7,0 ng/mL при жени. Средната площ под кривата (AUC, area under the curve) е 42,9 ng.h/mL и 94,0 ng.h/mL съответно при мъже и при жени.

Бионаличността след перорално приложение е 22 % при мъже и 30 % при жени. Фармакокинетиката на фроватриптан е подобна при здрави индивиди и при пациенти с мигрена и липсва разлика във фармакокинетичните параметри по време на мигренозните пристъпи и между тях.

При дозовия обхват, прилаган в клиничните изпитвания (от 1 mg до 40 mg), фроватриптан проявява по принцип линейна кинетика.

Храната не оказва съществено влияние върху бионаличността на фроватриптан, но времето за достигане на максимална плазмена концентрация T_{max} леко се увеличава с около 1 час.

Разпределение

Обемът на разпределение на фроватриптан в стабилно състояние (steady state V_d) след интравенозно приложение на 0,8 mg е 4,2 L/kg при мъже и 3,0 L/kg при жени.

Фроватриптан се свързва слабо с плазмените протеини (около 15 %). Обратимото свързване за кръвните клетки в стабилно състояние е около 60 % без разлика при мъже и жени. Съотношението в кръвта и плазмата е около 2:1 при равни други условия.

Метаболизъм

След перорално приложение на 2,5 mg радиобелязан frovatritan у здрави мъже, 32% от дозата се открива в урината, а 62% - във фекалиите. Радиобелязаните вещества, екскретирани в урината, са непроменен фроватриптан, хидроксифроватриптан, N-ацетилдесметил фроватриптан, хидрокси-N-ацетилдеметилфроватриптан и десметилфроватриптан, заедно в няколко други метаболита в по-малко количество. Десметилфроватриптан има около 3 пъти по-нисък афинитет към 5-HT₁ рецепторите в сравнение с веществото-родител. N-ацетилдесметилфроватриптан има незначителен афинитет към 5-HT₁ рецепторите. Не е проучена активността на други метаболити.

Според категорични доказателства от in-vitro изпитвания, CYP1A2 е главният цитохром P450 изоензим, който участва в метаболизма на фроватриптан. In vitro фроватриптан не инхибира и не индуцира CYP1A2.

Фроватриптан не инхибира човешката моноаминооксидаза (MAO) или цитохром P450 изоензимите и поради това се отличава с малко лекарствени взаимодействия (вж. 4.5 "Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия"). Фроватриптан не е субстрат за моноаминооксидазата.

Елиминиране

Елиминирането на фроватриптан е бифазно, като фазата на дистрибуция преобладава между 2-я и 6-я час. Средният системен клирънс е 216 mL/min при мъже и 132 mL/min при жени. Бъбречният клирънс се изчислява на 38 % (82 mL/min) и 49 % (65 mL/min) от общия клирънс съответно при мъже и жени. Крайното време на полуелиминиране е около 26 часа, независимо от пола на индивидите, като крайната фаза на елиминиране става доминантна само след около 12 часа.

Пол

AUC и C_{max} стойностите за фроватриптан са по-ниски (с около 50 %) при мъже, в сравнение с жени.



Това частично се обяснява с едновременното приложение на перорални контрацептиви. Базирайки се на ефективността или безопасността на доза от 2,5 mg при клиничните изпитвания, прецизирането на дозата по отношение на пола не се налага (вж. 4.2 "Дозировка и начин на приложение").

Напреднала възраст

При здрави индивиди в напреднала възраст (65 до 77 години) AUC се увеличава със 73 % при мъжете и 22 % при жените, в сравнение с по-млади индивиди (18 до 37 години). Липсва разлика в T_{max} и $T_{1/2}$ между двете популации (вж. 4.2 "Дозировка и начин на приложение").

Нарушена бъбрена функция

Системната експозиция на фроватриптан и неговото $T_{1/2}$ не се различават значително при мъже и жени с нарушена бъбречна функция. (креатининов клирънс 16-73 mL/min), в сравнение с тези при здрави индивиди.

Нарушена чернодробна функция

След перорално приложение при мъже и жени на възраст между 44 и 57 години с леко или умерено нарушена чернодробна функция (А и В степен по Child-Pugh), средните концентрации в кръвта на фроватриптан са в същите граници и при здрави млади индивиди, и при такива в напреднала възраст. Липсва фармакокинетичен или клиничен опит с фроватриптан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.(вж. 4.3. "Противопоказания").

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност след еднократно или многократно приложение, предклинични ефекти се наблюдават само при нива на експозиция много над максималните нива при човека.

Стандартните проучвания за генотоксичност не показват клинично значим генотоксичен потенциал за frovatripan. Фроватриптан е фетотоксичен при плъхове, но при зайци фетотоксичност се наблюдава само при дози, токсични за майката.

Фроватриптан не е потенциално канцерогенен при стандартни проучвания за карценогенност с гризачи и при проучвания с мишки p53 (+/-) при нива на експозиция значително по-високи от очакваните при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Съцевина на таблетката

Лактоза, безводна
Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Магнезиев стеарат

Филмирано покритие

Opadry white:

Хипромелоза (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Лактоза, безводна
Макрогол
Триацетин



6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C!

Да се съхранява в оригинална опаковка!

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/ACLAR/алуминиев блистер с 1, 2, 3, 4 и 6 филмирани таблетки.

Не всички големини на опаковката могат да бъдат в продажба.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, 1611 Luxembourg

Люксембург

8. Номер на разрешението за употреба

20040485

9. Дата на първото разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

01.11.2004

10. Дата на актуализация на текста

Април, 2009

