

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PITUNAL[®]
[Frovatriptane]

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PITUNAL[®] Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 2,5mg/TAB

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5mg frovatriptan (ως frovatriptan succinate monohydrate).

Εκδοχα: περίπου 100mg lactose ανά δισκίο.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, λευκό δισκίο, χαραγμένο στη μία πλευρά “m” και στην άλλη “2,5”.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση των κρίσεων της ημικρανίας στη φάση της κεφαλαλγίας με ή χωρίς αύρα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Γενικά :

Η φροβατρυπτάνη πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έναρξη της κρίσης της ημικρανίας, αλλά είναι επίσης αποτελεσματική και σε μεταγενέστερη φάση. Η φροβατρυπτάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικά. Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώτη δόση φροβατρυπτάνης, δεν πρέπει να λάβει δεύτερη δόση για την ίδια κρίση, αφού δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος.

Η φροβατρυπτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επόμενες δόσεις ημικρανίας.

Ενήλικες (ηλικίας 18 έως 65 ετών):

Η συνιστώμενη δόση της φροβατρυπτάνης είναι 2,5mg.

Εάν η ημικρανία υποτροπιάσει μετά την αρχική υποχώρηση, μία δεύτερη δόση μπορεί να ληφθεί, με την προϋπόθεση ότι μεταξύ των δύο δόσεων μεσολαβούν τουλάχιστον 2 ώρες.

Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 5mg την ημέρα.

Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών):

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της φροβατρυπτάνης σε παιδιά και εφήβους. Επομένως, δε συνιστάται η χρήση της σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών):

Τα δεδομένα χορήγησης της φροβατρυπτάνης σε ασθενείς άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα. Επομένως, δε συνιστάται η χρήση της σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Η φροβατρυπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 4.3. Αντενδείξεις).

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη φροβατρυπτάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχά του
- Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, αγγειοσπασμού των στεφανιαίων (π.χ. στηθάγχη Prinzmetal), περιφερικής αγγειοπάθειας, ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα ή σημεία ισχαιμικής καρδιακής νόσου.
- Μετρίως σοβαρή ή σοβαρή υπέρταση, μη ελεγχόμενη ήπια υπέρταση
- Προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορία Child-Pugh C)
- Ταυτόχρονη χορήγηση φροβατρυπτάνης με εργοταμίνη ή με παράγωγα της εργοταμίνης (συμπεριλαμβανομένης της μεθουσεργίδης) ή με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT₁)

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η φροβατρυπτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η διάγνωση της ημικρανίας έχει επιβεβαιωθεί πλήρως.

Η φροβατρυπτάνη δεν ενδείκνυται σε ημικρανία από ημιπληγία, από ανεπάρκεια της σπονδυλοβασικής κυκλοφορίας ή σε οφθαλμοπληγική ημικρανία.

Όπως και με άλλες θεραπείες των κρίσεων της ημικρανίας είναι απαραίτητο να αποκλειστούν άλλες, πιθανόν σοβαρές νευρολογικές καταστάσεις, πριν την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας των ασθενών χωρίς προηγούμενη διάγνωση ημικρανίας ή των ημικρανικών ασθενών που εμφανίζουν άτυπα συμπτώματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ημικρανικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ορισμένα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (πχ ΑΕΕ ή ΠΠΕ).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φροβατρυπτάνης χορηγούμενης στη φάση της αύρας, πριν τη φάση της κεφαλαλγίας δεν έχει διαπιστωθεί.

Όπως και άλλοι αγωνιστές των 5-HT₁ υποδοχέων, η φροβατρυπτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, (ΣΝ), συμπεριλαμβανομένων των βαρέων καπνιστών ή αυτών που χρησιμοποιούν θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης, χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή εκτίμηση (Βλ. 4.3 Αντενδείξεις). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση και σε άνδρες άνω των 40 ετών με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Ωστόσο, καρδιαγγειακή αξιολόγηση δεν μπορεί να εντοπίσει κάθε ασθενή που πάσχει από καρδιαγγειακή νόσο και, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν εμφανιστεί σοβαρά καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, κατά τη χορήγηση 5-HT₁ αγωνιστών.

Χορήγηση της φροβατρυπτάνης μπορεί να συνοδεύεται από παροδικά συμπτώματα όπως: θωρακικό άλγος και σφίξιμο, που μπορεί να είναι έντονα και να επεκτείνονται στο λαιμό (βλ. 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Εάν θεωρηθεί ότι αυτά τα συμπτώματα υποδηλώνουν ισχαιμία του μυοκαρδίου, δεν πρέπει να

χορηγηθούν επιπρόσθετες δόσεις φροβατρυπτάνης και πρέπει να διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος.

Συνιστάται να περάσουν 24 ώρες από τη χορήγηση της φροβατρυπτάνης πριν τη λήψη φαρμάκου τύπου εργοταμίνης. Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 24 ώρες από τη χορήγηση προϊόντος τύπου εργοταμίνης πριν από τη λήψη φροβατρυπτάνης (βλ. 4.3. Αντενδείξεις και 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Σε περίπτωση πολύ συχνής χρήσης (επαναλαμβανόμενη χορήγηση επί μερικές ημέρες συνεχόμενα, που αντιστοιχεί σε λανθασμένη χρήση του φαρμάκου) η δραστική ουσία μπορεί να συσσωρευτεί με αποτέλεσμα την αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρατεταμένη χρήση κάθε είδους αναλγητικών για κεφαλαλγίες μπορεί να την επιδεινώσει. Εάν κάτι τέτοιο συμβεί ή πιθανολογείται ότι συμβαίνει, τότε πρέπει να συμβουλευθείτε γιατρό και να διακόψετε τη θεραπεία.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα κεφαλαλγίας από υπερδοσολογία (ΜΟΗ) σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από συχνές ή καθημερινές κεφαλαλγίες παρά την κανονική χρήση ή εξαιτίας της κανονικής χρήσης φαρμάκων για την κεφαλαλγία.

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης της φροβατρυπτάνης.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη, έτσι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να χρησιμοποιούν το φάρμακο αυτό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συχνότερες κατά τη ταυτόχρονη χορήγηση τριπτανών (5HT αγωνιστών) και φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St John's wort (Hypericum perforatum/Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΤΑΙ

Εργοταμίνη και παράγωγά της (συμπεριλαμβανομένης της μεθουσεργίδης) και άλλοι 5-HT₁ αγωνιστές.

Υπάρχει κίνδυνος υπέρτασης και σύσπασης της στεφανιαίας αρτηρίας λόγω της αθροιστικής αγγειοσυσταλτικής επίδρασής τους όταν χορηγούνται ταυτόχρονα για την ίδια ημικρανική κρίση (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

Οι επιδράσεις μπορεί να είναι αθροιστικές. Συνιστάται να παρέλθουν τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση φαρμάκων τύπου εργοταμίνης, πριν χορηγηθεί φροβατρυπτάνη. Επίσης, συνιστάται να περάσουν 24 ώρες από τη χορήγηση φροβατρυπτάνης πριν χορηγηθεί φάρμακο τύπου εργοταμίνης (βλέπε 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

ΜΗ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙs)

Η φροβατρυπτάνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για την μονοαμινοξειδάση Α (ΜΑΟ-Α), όμως δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης ή υπέρτασης (Βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σετραλίνη).

Πιθανός κίνδυνος υπέρτασης, αγγειοσύσπασης στεφανιαίων ή συνδρόμου σεροτονίνης.

Η αυστηρή τήρηση της συνιστώμενης δοσολογίας είναι απαραίτητος παράγοντας στην πρόληψη αυτού

του συνδρόμου.

Μεθυλεργομετρίνη

Κίνδυνος υπέρτασης και σύσπασης στεφανιαίας αρτηρίας.

Φλουβοξαμίνη

Η Φλουβοξαμίνη είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής του κυτοχρώματος CYP1A2 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της φροβατρυπτάνης στο αίμα κατά 27-49%.

Αντισυλληπτικά από του στόματος

Τα επίπεδα της φροβατρυπτάνης σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά είναι ανώτερα κατά 30% σε σχέση με εκείνες που δεν παίρνουν. Δεν αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Hypericum perforatum (St John's wort/Υπερικό/βαλσαμόχορτο/) από του στόματος

Όπως και με άλλες τριπτάνες, είναι αυξημένος ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης.

4.6 . Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η ασφάλεια της φροβατρυπτάνης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει διαπιστωθεί.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε 5.3 Προκλινικά δεδομένα). Πιθανός κίνδυνος σε ανθρώπους είναι άγνωστος. Η φροβατρυπτάνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά μόνον εάν είναι απολύτως απαραίτητη.

Γαλουχία:

Η φροβατρυπτάνη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν με μέγιστη συγκέντρωση στο γάλα τέσσερις φορές υψηλότερη από αυτήν που παρατηρείται στο αίμα. Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η φροβατρυπτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, η χορήγηση της φροβατρυπτάνης σε γυναίκες που θηλάζουν δεν ενδείκνυται εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητη. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 24 ωρών.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επίδραση της φροβατρυπτάνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

Η ημικρανία ή η χορήγηση φροβατρυπτάνης μπορεί να προκαλέσει υπνηλία. Οι ασθενείς με ημικρανία ή υπό θεραπεία με φροβατρυπτάνη πρέπει να συμβουλευτούν να εκτιμούν την ικανότητά τους να εκτελέσουν πολύπλοκες εργασίες όπως η οδήγηση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η φροβατρυπτάνη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 2.700 ασθενείς στη συνιστώμενη δοσολογία των 2,5 mg και οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (<10%) είναι: ζάλη, κούραση, παραισθησία, κεφαλαλγία και αγγειακό ερύθημα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες με φροβατρυπτάνη είναι παροδικές, γενικά μέτριες ή ήπιες και υποχώρησαν αυτόματα. Μερικά από τα συμπτώματα που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συνοδά συμπτώματα ημικρανίας.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ότι έχουν σχέση με τη χορήγηση 2,5mg φροβατρυπτάνης και εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή του εικονικού φαρμάκου, σε τέσσερις (4) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Αυτές αναφέρονται με σειρά μειωμένης συχνότητας ανά οργανικό σύστημα.

Κατηγορία	Πολύ	Συνήθεις	Ασυνήθεις	Σπάνιες	Πολύ	Άγνωστες
-----------	------	----------	-----------	---------	------	----------

οργανικού συστήματος	συχνές > 1/10	≥1/100 <1/10	≥1/100 <1/100	≥1/10.000 <1/1000	σπάνιες ≤ 1/10.000	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				Λεμφαδενοπάθεια		
Μεταβολικές και τροφικές διαταραχές			αφυδάτωση	υπογλυκαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Άγχος, αϋπνία, νευρική κατάσταση, ανησυχία, αποπροσανατολισμός, ερεθιστικότητα, διέγερση, συγχυτική κατάσταση, κατάθλιψη, αποπροσωποποίηση	ασυνήθιστα όνειρα, διαταραχές προσωπικότητας		
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Ζάλη, παραισθησία, κεφαλαλγία, υπνηλία, δισαισθησία, υπαισθησία	Δυσγευσία, τρόμος, διαταραχές στην προσοχή, λήθαργος, υπεραισθησία, καταστολή, ίλιγγος, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις	αμνησία, υπέρταση, υποτονία, υποανακλαστικότητα, διαταραχές στην κίνηση		
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές όρασης	άλγος οφθαλμού, ερεθισμός οφθαλμού, φωτοφοβία	Νυκταλωπία		
Διαταραχές ωτός και λαβυρίνθου			Εμβοές, άλγος ωτός	Δυσφορία ωτός, διαταραχή ωτός, κνησμός ωτός, υπερακουσία		
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία	Βραδυκαρδία		
Αγγειακές(εκτός των καρδιακών) διαταραχές		Εξάψεις	Ψυχρότητα των άκρων, Υπέρταση			
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Σφίξιμο του λαιμού	Ρινίτιδα, ιγμορίτιδα, φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Επίσταξη, λόξυγκας, υπεραερισμός, αναπνευστική διαταραχή, ερεθισμός του λαιμού		
Διαταραχές		Ναυτία,	Διάρροια,	Δυσκοιλιότητα,		

Γαστρεντερικού		ξηροστομία, δυσπεψία,- κοιλιακό άλγος	δυσφαγία, τυμπανισμός, δυσφορία του στομάχου, διάταση της κοιλίας	ρέψιμο, γαστροοισοφαγική ή παλινδρόμηση, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, Φλύκταινες των χειλιών, άλγος των χειλέων, σπασμός οισοφάγου, φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, πεπτικό έλκος, πόνος σιελογόνων αδένων, στοματίτιδα, πονόδοντος.		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υπερίδρωση	Κνησμός	Ερύθημα, ανόρθωση τριχών, πορφύρα, κνίδωση		
Διαταραχές του μυοσκελετικού, του συνδετικού ιστού και των οστών			Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυοσκελετικό άλγος, άλγος άκρου, ραχιαλγία, αρθραλγία			
Διαταραχές νεφρών και των ουροφόρων οδών			Συχνουρία, πολυουρία	Νυχτερινή ούρηση, πόνος στα νεφρά		
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών				Ευαισθησία μαστών		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κούραση, δυσφορία στο θώρακα	Θωρακικό άλγος, αίσθημα θερμού, δυσανεξία θερμοκρασίας, πόνος, εξασθένηση, δίψα, νωθρότητα, αυξημένη ενεργητικότητα, αδιαθεσία	πυρεξία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, μειωμένο ασβέστιο αίματος, παθολογικά		

				αποτελέσματα ανάλυση ούρων		
Κακώσεις και δηλητηριάσεις				Δήγμα		

Σε δύο μακρόχρονες ανοιχτές κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν δε διέφεραν από εκείνες που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Υπάρχουν αναφορές μετά την κυκλοφορία όπου αναφέρονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας άγνωστης συχνότητας, όπου συμπεριλαμβάνονται δερματικές διαταραχές και αναφυλαξία.

4.9. Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την υπερδοσολογία δισκίων φροβατρυπτάνης. Η μέγιστη εφάπαξ από του στόματος δόση φροβατρυπτάνης που χορηγήθηκε σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με ημικρανία ήταν 40mg (16 φορές τη συνιστώμενη κλινική δόση των 2,5mg) και η μέγιστη εφάπαξ δόση που δόθηκε σε υγιείς άνδρες ήταν 100mg (40 φορές τη συνιστώμενη κλινική δόση). Και οι δύο δε συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες άλλες από αυτές που αναφέρονται στην παρ. 4.8. Εντούτοις, μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί ένα σοβαρό περιστατικό αγγειόσπασμου των στεφανιαίων, λαμβάνοντας σύμφωνα με την προτεινόμενη δοσολογία 4 φορές φροβατρυπτάνη για τρεις συνεχείς ημέρες, σε έναν ασθενή όπου λάμβανε προφυλακτική θεραπεία με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ο ασθενής ανάρρωσε.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη φροβατρυπτάνη. Η ημιπερίοδος αποβολής της φροβατρυπτάνης είναι περίπου 26 ώρες (βλέπε 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Η επίδραση της αιμοκάθαρσης ή της περιτοναϊκής κάθαρσης στη συγκέντρωση της φροβατρυπτάνης στο αίμα δεν είναι γνωστή.

Θεραπευτική αγωγή:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φροβατρυπτάνη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον 48 ώρες και να του χορηγείται κάθε απαραίτητη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT₁) (N: κεντρικό νευρικό σύστημα).

Κωδικός ATC: N02C C07

Η φροβατρυπτάνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT υποδοχέων η οποία εμφανίζει ισχυρή συγγένεια για τις θέσεις δέσμησης 5-HT_{1B} και 5-HT_{1D} σε ραδιοδεσμευτικές αναλύσεις και παρουσιάζει ισχυρή αγωνιστική επίδραση στους 5-HT_{1B} και 5-HT_{1D} υποδοχείς σε βιοελέγχους λειτουργικότητας.

Παρουσιάζει έντονη εκλεκτικότητα για τους 5-HT_{1B/1D} υποδοχείς και δεν έχει καμία σημαντική συγγένεια για τους 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ α-αδρενεργικούς ή ισταμινικούς υποδοχείς. Η φροβατρυπτάνη δεν έχει σημαντική συγγένεια με τις θέσεις δέσμησης της βενζοδιαζεπίνης.

Η φροβατρυπτάνη πιστεύεται ότι δρα εκλεκτικά στις εξω-εγκεφαλικές, ενδοκρανιακές αρτηρίες εμποδίζοντας την έντονη διαστολή αυτών των αγγείων στην ημικρανία. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, η φροβατρυπτάνη προκάλεσε σύσπαση σε μεμονωμένες εγκεφαλικές αρτηρίες με μικρή ή καμία επίδραση σε μεμονωμένες στεφανιαίες αρτηρίες στους ανθρώπους.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της φροβατρυπτάνης στην αγωγή της κεφαλαλγίας της ημικρανίας και των συνοδών συμπτωμάτων μελετήθηκε σε τρεις πολυκεντρικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo). Σε αυτές τις μελέτες 2,5mg φροβατρυπτάνης υπερείχε σταθερά του placebo ως προς την ανταπόκριση της κεφαλαλγίας 2 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και ως προς το χρόνο μέχρι την πρώτη ανταπόκριση.

Η ανακούφιση από τον πόνο (μείωση από μέτρια-ή σοβαρή κεφαλαλγία σε ήπια-έως-καθόλου κεφαλαλγία) μετά από 2 ώρες ήταν 37-46% για τη φροβατρυπτάνη και 21-27% για το placebo.

Η πλήρης υποχώρηση του πόνου μετά 2 ώρες ήταν 9-14% για τη φροβατρυπτάνη και 2-3% για το placebo. Η μέγιστη αποτελεσματικότητα της φροβατρυπτάνης επιτυγχάνεται σε 4 ώρες.

Σε κλινική μελέτη που συνέκρινε 2,5mg φροβατρυπτάνης με 100mg σουματρυπτάνης, η αποτελεσματικότητα με 2,5mg φροβατρυπτάνης ήταν ελαφρώς μικρότερη από αυτή με 100mg σουματρυπτάνης στις 2 και 4 ώρες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ελαφρώς μικρότερη με 2,5mg φροβατρυπτάνης από ότι με 100mg σουματρυπτάνης. Δεν έχει γίνει μελέτη που να συγκρίνει 2,5mg φροβατρυπτάνης με 50mg σουματρυπτάνης.

Σε υγιείς ηλικιωμένους, παρατηρήθηκαν παροδικές αλλαγές στη συστολική αρτηριακή πίεση (μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια) σε μερικούς από αυτούς, μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 2,5mg φροβατρυπτάνης.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 2,5mg σε υγιή άτομα, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της φροβατρυπτάνης στο αίμα (C_{max}) που επιτεύχθηκε μεταξύ 2 και 4 ωρών, ήταν 4,2ng/ml στους άνδρες και 7,0ng/ml στις γυναίκες. Η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 42,9 και 94,0ng.h/ml για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ήταν 22% στους άνδρες και 30% στις γυναίκες.

Η φαρμακοκινητική της φροβατρυπτάνης είναι ίδια μεταξύ υγιών ανθρώπων και ασθενών με ημικρανία και επίσης δεν παρουσιάζει διαφορά στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ημικρανίας ή μεταξύ των κρίσεων.

Η φροβατρυπτάνη παρουσίασε γενικά γραμμική φαρμακοκινητική, μέσα στο εύρος της δοσολογίας που χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες (1mg έως 40mg).

Η τροφή δεν έχει σημαντικά αποτελέσματα στη βιοδιαθεσιμότητα της φροβατρυπτάνης, αλλά καθυστερεί ελαφρώς την (t_{max}) για 1 ώρα περίπου.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής, σε σταθεροποιημένη κατάσταση της φροβατρυπτάνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,8mg ήταν 4,2 l/kg στους άνδρες και 3,01 l/kg στις γυναίκες.

Η δέσμευση της φροβατρυπτάνης με τις πρωτεΐνες του ορού ήταν χαμηλή (περίπου 15%). Η επαναδέσμευση με τα αιμοσφαίρια στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 60% χωρίς διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Η αναλογία αίματος : πλάσματος ήταν περίπου 2:1 στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μεταβολισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση 2,5mg ραδιοσημασμένης φροβατρυπτάνης σε υγιείς άνδρες, το 32% της δόσης εκκρίθηκε στα ούρα και το 62% στα κόπρανα. Οι ραδιοσημασμένες ενώσεις που απεκκρίθηκαν στα ούρα ήταν αμετάβλητη φροβατρυπτάνη, υδροξυφροβατρυπτάνη, N-ακετυλο-δεσμεθυλοφροβατρυπτάνη, υδροξη-N-ακετυλο-δεσμεθυλοφροβατρυπτάνη και δεσμεθυλοφροβατρυπτάνη μαζί με διάφορους άλλους μικρότερης σημασίας μεταβολίτες. Η δεσμεθυλοφροβατρυπτάνη είχε περίπου 3 φορές χαμηλότερη συγγένεια με τους 5-HT₁ υποδοχείς σε

σύγκριση με το μητρικό μόριο. Η Ν-ακετυλο-δεσμεθυλοφροβατρυπτάνη είχε ασήμαντη συγγένεια με τους 5-HT₁ υποδοχείς. Δεν έχει μελετηθεί η δράση άλλων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα μελετών *in vitro* έδωσαν ισχυρές ενδείξεις ότι το CYP1A2 είναι το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 που συμμετέχει πρωταρχικά στο μεταβολισμό της φροβατρυπτάνης. Η φροβατρυπτάνη δεν αναστέλλει ή δεν επάγει το CYP1A2 *in vitro*.

Η φροβατρυπτάνη δεν ανταγωνίζεται τα ένζυμα MAO ή τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 και επομένως έχει μικρή δυνατότητα στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων).

Η φροβατρυπτάνη δεν αποτελεί υπόστρωμα της μονοαμινοξειδάσης (MAO).

Απέκκριση

Η απέκκριση της φροβατρυπτάνης γίνεται σε δύο φάσεις μεταξύ 2 και 6 ωρών. Η μέση συστηματική κάθαρση ήταν 216 και 132ml/λεπτό στους άνδρες και στις γυναίκες, αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση αντιπροσωπεύει το 38% (82 ml/λεπτό) και 49% (65ml/λεπτό) της ολικής κάθαρσης στους άνδρες και στις γυναίκες, αντίστοιχα.

Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι περίπου 26 ώρες ανεξάρτητα από το φύλο, ωστόσο η φάση της τελικής απέκκρισης επιτυγχάνεται μετά από 12 ώρες.

Φύλο

Οι τιμές της AUC και της C_{max} για τη φροβατρυπτάνη είναι χαμηλότερες (κατά 50% περίπου) στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. Αυτό οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην ταυτόχρονη λήψη αντισυλληπτικών. Με βάση την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της δόσης των 2,5mg στην κλινική χρήση, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε σχέση με το φύλο (βλ. 4.2: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Ηλικιωμένοι

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (65 έως 77 ετών) η AUC αυξήθηκε κατά 73% στους άνδρες και 22% στις γυναίκες, συγκριτικά με νεότερα άτομα (18 έως 37 ετών). Δεν υπήρξε διαφορά στην t_{max} ή στην $t_{1/2}$ μεταξύ των δύο πληθυσμών (βλ. 4.2: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η συστηματική έκθεση στη φροβατρυπτάνη και η $t_{1/2}$ δε διέφεραν σημαντικά στους άνδρες και τις γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 16-73ml/λεπτό), συγκριτικά με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Ηπατική ανεπάρκεια

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 44 έως 57 ετών, με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (κατηγορία Child-Pugh A και B), η μέση συγκέντρωση της φροβατρυπτάνης στο αίμα ήταν μέσα στο εύρος που παρατηρείται σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα άτομα. Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική ή κλινική εμπειρία με τη φροβατρυπτάνη σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 4.3: Αντενδείξεις).

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας μετά από απλή ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση, προκλινικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο με δοσολογίες μεγαλύτερες από τη μέγιστη δοσολογία στον άνθρωπο.

Καθιερωμένες μελέτες γονοτοξικότητας δεν έδειξαν γονοτοξική δυνητικότητα της φροβατρυπτάνης. Η φροβατρυπτάνη ήταν εμβρυοτοξική στους αρουραίους αλλά στα κουνέλια, εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε μόνο σε επίπεδα τοξικών δόσεων στη μητέρα.

Η φροβατρυπτάνη δεν ήταν θεωρητικά καρκινογόνος σε σταθερές μελέτες καρκινογένεσης στα τρωκτικά και σε μελέτες P53 (+/-) στα ποντίκια, σε εκθέσεις σημαντικά υψηλότερες από αυτές που χορηγούνται στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πορήνας: lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, sodium starch glycollate (Type A), magnesium stearate.

Επικάλυψη: Opadry White :

[hypromellose (E464), titanium dioxide (E 171), lactose anhydrous, macrogol 3000, triacetin].

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

Blister: 3 χρόνια

Φιάλη: 2 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

Blister: Να φυλάσσονται στην αρχική τους συσκευασία.

Φιάλη: Διατηρείται ο περιέκτης καλά κλεισμένος.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από HDPE που περιέχουν 30 δισκία.

Blisters από PVC/PE/ACLAR/Αλουμίνιο με 1, 2, 3, 4, 6 και 12 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

6.7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Recordati Hellas Pharmaceuticals AE

Ζωοδόχου Πηγής 7,

152 31 Χαλάνδρι

Τηλέφωνο: 210 6773822

Fax: 210 6773874

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

53971/21-8-2008

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

21-8-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3-9-2009