

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allegro® 2,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 2,5 mg Frovatriptan (als Succinat-Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: ca. 100 mg Lactose pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde bikonvexe weiße Filmtablette mit eingepprägtem „m“ auf der einen Seite und „2.5“ auf der anderen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

Allegro ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Frovatriptan soll so früh wie möglich nach Einsetzen des Migränekopfschmerzes eingenommen werden, ist aber auch bei Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt wirksam. Frovatriptan soll nicht prophylaktisch angewendet werden.

Wenn ein Patient nicht auf die erste Frovatriptan-Dosis anspricht, soll für denselben Migräneanfall keine zweite Dosis eingenommen werden, da hierfür kein Nutzen nachgewiesen werden konnte.

Bei späteren Migräneanfällen kann Frovatriptan erneut verwendet werden.

#### Erwachsene (18 bis 65 Jahre)

Die empfohlene Einzeldosis ist 2,5 mg Frovatriptan.

Falls die Migräne nach einer initialen Besserung erneut auftritt, kann eine zweite Dosis eingenommen werden, vorausgesetzt, es sind mindestens 2 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis vergangen.

Die Gesamttagesdosis darf 5 mg pro Tag nicht überschreiten.

#### Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Allegro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

#### Ältere Menschen (über 65 Jahre)

Zum Einsatz von Frovatriptan bei Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Daher wird die Anwendung in dieser Patienten-Gruppe nicht empfohlen.

#### Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichten bis mäßig schweren Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Frovatriptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen unzerkaut mit Wasser eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, ischämischer Herzkrankheit, koronarem Vasospasmus (z. B. Prinzmetal-Angina), peripherer Gefäßerkrankung, Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer ischämischen Herzkrankheit
- mäßig schwere oder schwere Hypertonie, unkontrollierte leichte Hypertonie
- früherer zerebrovaskulärer Insult (Apoplexie) oder frühere transitorische ischämische Attacke (TIA)
- schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C)
- gleichzeitige Verabreichung von Frovatriptan mit Ergotamin oder Ergotamin-Derivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen 5-Hydroxytryptamin(5-HT<sub>1</sub>)-Rezeptor-Agonisten

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frovatriptan soll nur bei gesicherter Diagnose einer Migräne angewendet werden.

Frovatriptan ist nicht für die Behandlung von hemiplegischer, basilarer oder ophthalmoplegischer Migräne bestimmt.

Wie bei anderen Behandlungen von Migräneanfällen ist bei Patienten ohne frühere Migränediagnose oder bei Migräne-Patienten mit atypischen Symptomen vor Behandlung der Kopfschmerzen der Ausschluss anderer, potenziell schwerwiegender, neurologischer Erkrankungen erforderlich. Es ist zu beachten, dass Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Erkrankungen (z. B. Apoplexie oder TIA) aufweisen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Frovatriptan bei Anwendung während der Aurrphase, vor Eintritt der Kopfschmerzphase der Migräne, ist nicht bestätigt worden.

Wie bei anderen 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten darf Frovatriptan ohne eine vorherige kardiovaskuläre Untersuchung nicht an Patienten verabreicht werden, die Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (KHK) aufweisen, einschließlich solcher Patienten, die starke Raucher sind oder sich einer Nikotinsubstitutionstherapie unterziehen (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Aufmerksamkeit muss dabei Frauen in der Postmenopause und Männern über 40 Jahren mit diesen Risikofaktoren gewidmet werden.

Möglicherweise wird durch die kardiovaskulären Untersuchungen nicht jeder Patient mit einer kardiovaskulären Erkrankung erkannt. In sehr seltenen Fällen traten unter Einnahme von

5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten auch bei Patienten ohne zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankung schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen auf.

Nach der Verabreichung von Frovatriptan kann es zu vorübergehenden Symptomen wie Schmerzen und Engegefühl im Brustraum kommen, die intensiv sein können und eventuell in den Halsbereich ausstrahlen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn diese Symptome als Hinweis auf eine ischämische Herzerkrankung zu werten sind, dürfen keine weiteren Dosen Frovatriptan verabreicht werden und es sind zusätzliche Untersuchungen durchzuführen.

Patienten sollen über frühe Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautreaktionen, Angioödem und Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.8) aufgeklärt werden. Bei schweren allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen soll Frovatriptan sofort abgesetzt und nicht wieder gegeben werden.

Es wird empfohlen, nach Verabreichung von Frovatriptan vor Anwendung eines Arzneimittels auf Ergotaminbasis 24 Stunden zu warten. Nach Verabreichung eines Arzneimittels auf Ergotaminbasis sollen mindestens 24 Stunden vergehen, bevor Frovatriptan verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Im Falle zu häufiger Einnahme (wiederholte Einnahme über mehrere Tage hintereinander, was einem nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch entspricht) kann der Wirkstoff akkumulieren, was zu vermehrten Nebenwirkungen führt. Der Dauergebrauch von Kopfschmerzmitteln jeglicher Art kann diese verschlimmern. Wenn dieser Fall eintritt oder der Verdacht darauf besteht, sollte medizinischer Rat eingeholt und die Behandlung unterbrochen werden. Die Möglichkeit eines Medikamenten-übergebrauchs-Kopfschmerzes sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz (oder gerade aufgrund) der regelmäßigen Einnahme von Kopfschmerzmitteln unter häufigen oder täglichen Kopfschmerzen leiden.

Die empfohlene Dosis für Frovatriptan darf nicht überschritten werden.

Bei gemeinsamer Anwendung von Triptanen (5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten) und pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können möglicherweise häufiger Nebenwirkungen auftreten.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### KONTRAINDIKATIONEN DER GEMEINSAMEN ANWENDUNG

#### Ergotamin und Ergotamin-Derivate (einschließlich Methysergid) und andere 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten

Risiko von Hypertonie und Konstriktion der Koronararterien aufgrund additiver vasokonstriktiver Wirkungen bei gleichzeitiger Verabrei-

# Allegro® 2,5 mg Filmtabletten



chung im selben Migräneanfall (siehe Abschnitt 4.3).

Die Wirkungen können additiv sein. Es wird empfohlen, nach Verabreichung von Arzneimitteln auf Ergotaminbasis mindestens 24 Stunden zu warten, bevor Frovatriptan verabreicht wird. Ebenso wird empfohlen, nach Verabreichung von Frovatriptan 24 Stunden zu warten, bevor ein Arzneimittel auf Ergotaminbasis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

## GEMEINSAME ANWENDUNG NICHT EMPFOHLEN

### Monoaminoxidase-Hemmer

Frovatriptan ist kein Substrat für MAO-A, ein potenzielles Risiko eines Serotonin-Syndroms oder einer Hypertonie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## GEMEINSAME ANWENDUNG ERFORDERT VORSICHT

### Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)

Potenzielles Risiko einer Hypertonie, koronaren Vasokonstriktion oder eines Serotonin-Syndroms

Die strenge Einhaltung der empfohlenen Dosis ist unabdingbar für die Verhinderung dieses Syndroms.

### Methylergometrin

Risiko einer Hypertonie, Konstriktion von Koronararterien

### Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein potenter Hemmstoff für Cytochrom CYP1A2 und kann die Blutkonzentration von Frovatriptan um 27 – 49 % erhöhen.

### Orale Kontrazeptiva

Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, waren die Frovatriptan-Konzentrationen 30 % höher als bei denen, die keine einnahmen. Es wurde kein Anstieg der Nebenwirkungshäufigkeit berichtet.

### Hypericum perforatum (Johanniskraut, peroral)

Wie bei anderen Triptanen kann das Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms möglicherweise erhöht sein.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Frovatriptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Allegro während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist unbedingt notwendig.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Frovatriptan/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Frovatriptan und/oder seine Metaboliten gehen in die Milch laktierender Ratten über, wobei die maximale Konzentration in der Milch um das Vierfache höher ist als im Blut.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Allegro wird in der Stillzeit nicht empfohlen, außer wenn es unbedingt erforderlich ist. In diesem Fall ist ein zeitlicher Abstand von 24 Stunden einzuhalten.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Sowohl eine Migräne als auch die Behandlung mit Frovatriptan können Schläfrigkeit verursachen. Den Patienten sollte empfohlen werden, ihre Fähigkeit zur Bewältigung komplexer Aufgaben, wie Autofahren, während der Migräneanfälle und nach Frovatriptan-Gabe abzuwägen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Frovatriptan wurde über 2700 Patienten in der empfohlenen Dosis von 2,5 mg verabreicht und dabei waren die häufigsten Nebenwirkungen (< 10 %) Schwindelgefühl, Ermüdung, Parästhesie, Kopfschmerz und Hitzewallungen. Die in klinischen Studien mit Frovatriptan berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend, im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und gingen spontan wieder zurück. Einige dieser Nebenwirkungen können auch durch die Migräne selbst hervorgerufen sein.

Die untenstehende Tabelle (s. Seite 3) enthält alle unerwünschten Wirkungen, die als durch die Behandlung mit 2,5 mg Frovatriptan bedingt beurteilt worden sind und in den vier placebokontrollierten Studien häufiger als unter Placebo auftraten. Sie sind nach absteigender Inzidenz und nach Organsystemklassen aufgeführt. Es liegen keine Nebenwirkungen der Kategorien „Sehr häufig“ (≥ 1/10) und „Sehr selten“ (< 1/10 000) vor. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung gesammelt wurden, sind mit einem Stern \* markiert.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Daten zur Überdosierung mit Frovatriptan-Tabletten. Die maximale orale Einzeldosis Frovatriptan, die männliche und weibliche Migräne-Patienten erhielten, betrug 40 mg (das 16-Fache der empfohlenen klinischen Dosis von 2,5 mg) und die maximale Einzeldosis, die gesunden männlichen Proban-

den verabreicht wurde, betrug 100 mg (das 40-Fache der empfohlenen klinischen Dosis). Beide Dosen waren nicht mit anderen Nebenwirkungen verbunden, als den in Abschnitt 4.8 genannten. Jedoch wurde nach der Markteinführung ein schwerwiegender Fall eines Koronarspasmus berichtet. Dieser Patient nahm zur Migräneprophylaxe ein trizyklisches Antidepressivum und an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils das 4-Fache der empfohlenen Dosis Frovatriptan ein. Der Patient hat sich vollständig erholt.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Frovatriptan. Die Eliminationshalbwertszeit von Frovatriptan liegt bei ca. 26 Stunden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Wirkungen von Hämodialyse oder Peritonealdialyse auf die Serumkonzentration von Frovatriptan sind nicht bekannt.

## Behandlung

Im Falle einer Frovatriptan-Überdosierung sollte der Patient mindestens 48 Stunden engmaschig überwacht werden und jede notwendige unterstützende Behandlung erhalten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, selektive 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten; ATC-Code: N02CC07

Frovatriptan ist ein selektiver Agonist für 5-HT-Rezeptoren, der in Radioliganden-Assays eine hohe Affinität zu 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Bindungsstellen zeigt und in funktionellen Bioassays ausgeprägte agonistische Wirkungen an 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren ausübt. Es zeigt eine ausgeprägte Selektivität für die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren und weist keine signifikante Affinität zu 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α-Adrenorezeptoren oder Histaminrezeptoren auf. Frovatriptan hat keine signifikante Affinität zu Benzodiazepin-Bindungsstellen.

Es wird angenommen, dass Frovatriptan selektiv an den extrazerebralen, intrakraniellen Arterien wirkt und so die übermäßige Dilatation dieser Gefäße bei einem Migräneanfall verhindert. In klinisch relevanten Konzentrationen führte Frovatriptan zur Konstriktion isolierter humaner Zerebralarterien bei geringer oder fehlender Wirkung auf isolierte humane Koronararterien.

Die klinische Wirksamkeit von Frovatriptan bei der Behandlung von Migränekopfschmerzen und den damit einhergehenden Symptomen wurde in drei multizentrischen placebokontrollierten Studien untersucht. In diesen Studien war Frovatriptan 2,5 mg stets gegenüber Placebo überlegen in Bezug auf die Besserung der Kopfschmerzen 2 und 4 Stunden nach der Verabreichung und bezüglich der Zeit bis zur ersten Besserung. Eine Schmerzlinderung (Besserung der Kopfschmerzen von mäßig starken/starken zu keinen/leichten Schmerzen) erreichten nach 2 Stunden 37 – 46 % der Frovatriptan-Patienten und 21 – 27 % der Patienten unter Placebo.

Eine vollständige Schmerzlinderung erreichten nach 2 Stunden 9 – 14 % der Frovatriptan-Patienten und 2 – 3 % der Patienten unter Placebo. Die maximale Wirksamkeit wird mit Frovatriptan innerhalb von 4 Stunden erreicht.

SYSTEMORGAN- KLASSE	Häufig ≥ 1/100 – < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 – < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen* (einschließlich Hautreaktionen, Angioödem und Anaphylaxie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Hypoglykämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrheitszustand, Nervosität, Agitiertheit, Depression, Depersonalisation	Abnormale Träume, Persönlichkeitsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Parästhesien, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysästhesie, Hypoästhesie	Geschmacksstörungen, Tremor, Aufmerksamkeitsstörungen, Lethargie, Hyperästhesie, Sedierung, Vertigo, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Amnesie, erhöhter Muskeltonus, erniedrigter Muskeltonus, Hyporeflexie, Bewegungsstörungen	
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Augenschmerzen, Augenreizung, Photophobie	Nachtblindheit	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Ohrenschmerzen	Ohrbeschwerden, Ohrenerkrankung, Ohrenjucken, Hyperakusis	
Herzkrankungen		Palpitationen, Tachykardie	Bradykardie	Myokardinfarkt*, Koronararterienspasmus*
Gefäßkrankungen	Hitzewallung mit Hautrötung (Flush)	peripheres Kältegefühl, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Engegefühl des Halses	Rhinitis, Sinusitis, Pharyngolaryngealschmerzen	Nasenbluten, Schluckauf, Hyperventilation, Atemerkrankung, Rachenreizung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Abdominalschmerzen	Diarrhö, Dysphagie, Blähungen/Flatulenz, Magenbeschwerden, aufgetriebener Bauch	Verstopfung, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Reizdarmsyndrom, Lippenbläschen, Lippenschmerzen, Ösophagospasmus, Mundschleimhautbläschen, peptische Ulcera, Schmerzen der Speicheldrüsen, Stomatitis, Zahnschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Pruritus	Erythem, Piloarreaktion, Purpura, Urtikaria	
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Steifigkeit und Schmerzen des Bewegungsapparates, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie		

# Allegro® 2,5 mg Filmtabletten



SYSTEMORGAN-KLASSE	Häufig ≥ 1/100 – < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000 – < 1/100	Selten ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Niere und Harnwege		Pollakisurie, Polyurie	Nykturie, Nierenschmerzen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			schmerzpfindliche Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Thoraxbeschwerden	Thoraxschmerzen, Wärmegefühl, Temperaturintoleranz, Schmerzen, Asthenie, Durst, Trägheit, gesteigerter Antrieb, Unwohlsein	Fieber	
Untersuchungen			Bilirubin im Blut erhöht, Calcium im Blut erniedrigt, Urinanalyse anormal	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Biss (selbst zugefügt)	

Die in zwei offenen klinischen Langzeitstudien beobachteten unerwünschten Wirkungen unterschieden sich nicht von den oben genannten.

In einer vergleichenden klinischen Studie war die Wirksamkeit von 2,5 mg Frovatriptan nach 2 und 4 Stunden geringfügig niedriger als die von 100 mg Sumatriptan. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen war, verglichen mit 100 mg Sumatriptan, bei 2,5 mg Frovatriptan etwas geringer. Zum Vergleich von 2,5 mg Frovatriptan und 50 mg Sumatriptan wurde keine Studie durchgeführt.

Bei gesunden älteren Probanden wurden nach einer oralen Einzeldosis von 2,5 mg Frovatriptan bei einigen Probanden vorübergehende Veränderungen des systolischen arteriellen Blutdruckes innerhalb des Normbereichs beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 2,5 mg an gesunde Probanden betrug die mittlere maximale Blutkonzentration von Frovatriptan ( $C_{max}$ ), die innerhalb von 2 bis 4 Stunden erreicht wurde, 4,2 ng/ml bei Männern und 7,0 ng/ml bei Frauen. Die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 42,9 und 94,0 ng·h/ml bei Männern bzw. Frauen.

Die orale Bioverfügbarkeit betrug 22 % bei Männern und 30 % bei Frauen. Die Pharmakokinetik von Frovatriptan war bei gesunden Probanden und Migräne-Patienten vergleichbar. Ebenso fand sich kein Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern während oder zwischen Migräneanfällen.

Über den in klinischen Studien untersuchten Dosisbereich (1 mg bis 40 mg) zeigte Frovatriptan generell eine lineare Pharmakokinetik.

Nahrung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Frovatriptan, verzögerte aber  $t_{max}$  geringfügig um ca. 1 Stunde.

### Verteilung

Das Steady-state-Volumen der Verteilung von Frovatriptan nach intravenöser Verabreichung von 0,8 mg betrug 4,2 l/kg bei Männern und 3,0 l/kg bei Frauen.

Die Bindung von Frovatriptan an Serumproteine war gering (ca. 15 %). Die reversible Bindung an Blutzellen im Steady State lag, ohne Unterschied zwischen Männern und Frauen, bei ca. 60 %. Das Blut-Plasma-Verhältnis lag bei ca. 2 : 1 im Equilibrium.

### Biotransformation

Nach oraler Verabreichung von 2,5 mg radioaktiv markiertem Frovatriptan an gesunde männliche Probanden wurden 32 % der Dosis im Urin und 62 % in den Fäzes wieder gefunden. Bei den radioaktiv markierten Verbindungen, die mit dem Urin ausgeschieden wurden, handelte es sich um unverändertes Frovatriptan, Hydroxy-Frovatriptan, N-Acetyl-demethyl-Frovatriptan, Hydroxy-N-acetyl-demethyl-Frovatriptan und Demethyl-Frovatriptan, sowie geringfügige Mengen mehrerer anderer Metaboliten. Demethyl-Frovatriptan wies eine etwa 3-mal geringere Affinität zu 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren auf als die Muttersubstanz. N-Acetyl-demethyl-Frovatriptan zeigte nur geringfügige Affinität zu 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren. Die Aktivität anderer Metaboliten wurde nicht untersucht.

Die Ergebnisse von In-vitro-Studien zeigten, dass CYP1A2 das hauptsächlich an der Metabolisierung von Frovatriptan beteiligte Cytochrom-P450-Isoenzym ist. Frovatriptan hemmt oder induziert CYP1A2 *in vitro* nicht.

Frovatriptan ist kein Hemmer der menschlichen Monoaminoxidase(MAO)-Enzyme oder der Cytochrom-P450-Isoenzyme und hat daher nur ein geringes Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5). Frovatriptan ist kein Substrat für die MAO.

### Elimination

Die Elimination von Frovatriptan verläuft biphasisch, mit einer Distributionsphase, die zwischen 2 und 6 Stunden dauert. Die mittlere systemische Clearance betrug 216 und 132 ml/min bei Männern bzw. Frauen. Die renale Clearance machte 38 % (82 ml/min) und 49 % (65 ml/min) der totalen Clearance bei Männern bzw. Frauen aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 26 Stunden, unabhängig vom Geschlecht, allerdings überwiegt die terminale Eliminationsphase erst nach etwa 12 Stunden.

### Geschlecht

Die AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Frovatriptan sind bei Männern um ca. 50 % niedriger als bei Frauen. Dies liegt zumindest teilweise an der gleichzeitigen Einnahme oraler Kontrazeptiva. Aufgrund der durch die klinische Anwendung belegten Wirksamkeit und Sicherheit der 2,5-mg-Dosis ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

### Ältere Menschen

Bei gesunden älteren Probanden (65 bis 77 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren Probanden (18 bis 37 Jahre) bei Männern um 73 % und bei Frauen um 22 % erhöht. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied bezüglich  $t_{max}$  oder  $t_{1/2}$  (siehe Abschnitt 4.2).

### Nierenfunktionsstörungen

Die systemische Exposition gegenüber Frovatriptan sowie die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  waren bei männlichen und weiblichen Probanden mit Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 16 – 73 ml/min) im Vergleich zu gesunden Probanden nicht signifikant unterschiedlich.

### Leberfunktionsstörungen

Nach oraler Verabreichung lagen die mittleren Blutkonzentrationen von Frovatriptan bei männlichen und weiblichen Probanden im Alter von 44 bis 57 Jahren mit leichter bis mäßig schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grade A und B) innerhalb des Bereichs, der bei gesunden jungen und älteren Probanden beobachtet worden war. Für Probanden mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine pharmakokinetischen oder klinischen Erfahrungen mit Frovatriptan vor (siehe Abschnitt 4.3).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Toxizitätsstudien wurden Effekte nach Einzel- oder Mehrfachgabe nur bei Expositionsniveaus beobachtet, die über dem maximalen Expositionsniveau beim Menschen lagen.

Standard-Studien zur Genotoxizität zeigten kein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial von Frovatriptan.

Frovatriptan war bei Ratten fetotoxisch, jedoch wurde bei Kaninchen Fetotoxizität nur bei Dosen beobachtet, die für die Muttertiere toxisch waren.

Frovatriptan zeigte kein karzinogenes Potenzial in Standardstudien zur Kanzerogenität bei Nagern und in Studien an p53(+/-)-Mäusen, bei beträchtlich höheren Expositionen als der für den Menschen erwarteten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Tablettenüberzug

Opadry white, bestehend aus:  
Hypromellose (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Lactose  
Macrogol 3000  
Triacetin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC//Aluminium-Bliesterpackungen

Originalpackungen mit  
3 Tabletten (N1)  
6 Tabletten (N2)  
12 Tabletten (N3)  
Klinikpackungen mit 12 Tabletten (Bündelpackung aus 2 × 6 Tabletten)  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland  
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)  
Fax: (030) 6707 - 2120

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

52682.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16.04.2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
16.07.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig