

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Avoran 2,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține frovatriptan 2,5 mg (sub formă de succinat de frovatriptan monohidrat).

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 107 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 7,15 mm, neted pe ambele fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul fazei de cefalee acută al episoadelor de migrenă cu sau fără aură.  
Frovatriptan este indicat la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Frovatriptanul trebuie luat cât mai curând posibil după debutul unui episod de migrenă, dar este eficient de asemenea și dacă este administrat într-o etapă ulterioară.

Frovatriptanul nu trebuie utilizat profilactic.

În lipsa unui răspuns din partea pacientului la prima doză de frovatriptan, o a doua doză nu trebuie administrată în timpul aceluiași episod de migrenă din cauza lipsei unui beneficiu dovedit.

Frovatriptan poate fi utilizat pentru crizele de migrenă ulterioare.

##### *Adulți (cu vârstă cuprinsă între 18 și 65 de ani)*

Doza recomandată este de 2,5 mg frovatriptan.

În cazul unui episod de migrenă apărut după ameliorarea inițială, se poate administra o a doua doză, cu un interval de cel puțin 2 ore între cele două doze.

Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 2 comprimate de 2,5 mg.

##### *Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)*

Nu sunt date disponibile referitoare la utilizarea frovatriptan la copii și adolescenți.

Prin urmare, utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă nu este recomandată.

#### *Pacienți vârstnici (cu vârstă peste 65 de ani)*

Sunt disponibile date limitate referitoare la utilizarea frovatriptan la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Prin urmare, utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă nu este recomandată.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Frovatriptan este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi punctul 4.3).

#### Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții acesteia, enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de infarct miocardic, boală cardiacă ischemică, vasospasm coronarian (de exemplu, angina Prinzmetal), boală vasculară periferică, pacienți care prezintă simptome și semne caracteristice bolii cardiace ischemice.

Hipertensiune arterială moderată sau severă, hipertensiune arterială ușoară necontrolată terapeutic.  
Accident vascular cerebral (AVC) anterior sau atac ischemic tranzitoriu (AIT).

Leziuni hepatice severe (ciroză Child-Pugh C).

Administrarea concomitentă a frovatriptan cu ergotamină sau cu derivați de ergotamină (inclusiv metisergidă) sau cu alți agoniști ai receptorilor 5-hidroxitriptaminei (5-HT<sub>1</sub>).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Frovatriptan trebuie utilizat numai atunci când a fost stabilit un diagnostic clar de migrenă.

Frovatriptan nu este indicat pentru tratamentul migrenei hemiplegice, bazilare sau oftalmoplegice.

Ca și în cazul altor tratamente pentru crizele de migrenă, este necesar să se excludă alte afecțiuni neurologice, potențial grave, înainte de a trata durerea de cap a pacienților fără un diagnostic anterior de migrenă sau a pacienților cu migrenă care prezintă simptome atipice. Trebuie remarcat faptul că pacienții cu migrenă prezintă un risc mai mare cu privire la anumite evenimente cerebrovasculare (de exemplu, accidente cerebrovasculare sau atacuri ischemice tranzitorii).

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea frovatriptanului administrat în faza aurei, care apare înainte de faza dureroasă a migrenei.

#### Evenimente cardiovasculare

Ca și în cazul altor agoniști ai receptorilor 5-HT<sub>1</sub>, frovatriptan nu trebuie administrat pacienților care prezintă factori de risc pentru afecțiuni cardiace ischemice, incluzând acei pacienți care fumează excesiv sau cărora li se administrează medicamente utilizate în tratamentul dependenței de nicotină, fără efectuarea evaluării cardiovasculare anterior administrării (vezi pct. 4.3). O atenție specială trebuie acordată femeilor în perioada de postmenopauză și bărbaților cu vârsta peste 40 de ani care prezintă acești factori de risc. Totuși, este posibil ca aceste evaluări să nu identifice toți pacienții cu afecțiuni cardiace. Foarte rar, s-a raportat apariția unor evenimente cardiovasculare grave la pacienți fără afectare

cardiovasculară preexistentă.

Administrarea de frovatriptan poate fi asociată cu simptome tranzitorii, inclusiv durere în piept sau senzație de constrângere care poate fi intensă și poate implica gâtul (vezi pct. 4.8).

Dacă aceste simptome sunt suspectate de a fi simptome ale unei boli cardiace ischemice, tratamentul cu frovatriptan trebuie întrerupt, urmând să se facă investigații suplimentare.

**Reacții alergice/de hipersensibilitate**

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv tulburări cutanate, angioedem și anafilaxie (vezi pct. 4.8). În caz de reacții alergice/reacții de hipersensibilitate grave, tratamentul cu frovatriptan trebuie întrerupt imediat și medicamentul nu trebuie administrat din nou.

Se recomandă să așteptați 24 de ore după administrarea frovatriptan înainte de a lua medicamente de tip ergotamină. După administrarea unui produs care conține ergotamină, trebuie să treacă cel puțin 24 de ore înainte de administrarea frovatriptan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

**Cefaleea determinată de consumul excesiv al medicamentului**

În cazul utilizării prea frecvente a medicamentului (administrarea repetată a acestuia timp de câteva zile la rând, considerată ca o utilizare incorectă a medicamentului), se poate ajunge la acumularea excesivă a substanței active în organism, ducând mai departe la creșterea frecvenței reacțiilor adverse.

Utilizarea prelungită a oricărui tip de analgezice pentru durerile de cap, le poate agrava. Dacă vă aflați într-o astfel de situație sau dacă aveți îndoieli cu privire la aceasta, trebuie să solicitați ajutor medical și să opriți tratamentul. La pacienții care suferă de dureri de cap frecvente sau zilnice în ciuda (sau din cauza) utilizării regulate a medicamentelor împotriva durerilor de cap, ar trebui luată în considerare posibilitatea ca aceste dureri de cap să fie cauzate de utilizarea excesivă a medicamentelor.

Nu depășiți doza recomandată de frovatriptan.

**Efectele sunătoarei (*Hypericum perforatum*)**

Apariția reacțiilor adverse poate fi mai frecventă în timpul utilizării concomitente de triptani și medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

**Excipienți**

Deoarece acest medicament conține lactoză, pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizare concomitentă contraindicată *Ergotamină și derivați ai ergotaminei (inclusiv metisergidă) și alți agonști 5-HT<sub>1</sub>*.

La utilizarea concomitentă a acestora în timpul aceleiași crize de migrenă, există riscul de hipertensiune arterială și constricție a arterelor coronare din cauza efectului vasospastic aditiv (vezi pct. 4.3).

Efectul poate fi aditiv. Se recomandă să așteptați cel puțin 24 de ore după administrarea oricărui medicament din grupa ergotaminei, înainte de a administra frovatriptan. Și invers, după administrarea medicamentului frovatriptan, se recomandă să se aștepte cel puțin 24 de ore înainte de administrarea unui medicament care conține ergotamină (vezi pct. 4.4).

Utilizare concomitentă nerecomandată

*Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO):*

Frovatriptan nu este un substrat pentru MAO-A; cu toate acestea, un risc potențial de sindrom serotoninergic sau hipertensiune arterială nu poate fi exclus (vezi pct. 5.2).

Utilizare concomitentă ce necesită prudență

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (citalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină):*

Risc potențial de hipertensiune arterială, vasoconstricție coronariană sau sindrom serotoninergic.

Respectarea strictă a dozei prescrise de medic este o condiție importantă pentru prevenirea acestui sindrom.

*Metilergometrină*

Risc de hipertensiune arterială, constricție a arterelor coronare.

*Fluvoxamină*

Fluvoxamina este un inhibitor puternic al citocromului CYP1A2 și s-a dovedit că mărește concentrațiile sanguine de frovatriptan cu 27-49%.

*Contraceptive orale*

La femeile care utilizează contraceptive orale, concentrațiile de frovatriptan în sânge au fost cu aproximativ 30% mai mari decât la femeile care nu utilizează contraceptive orale. Nu există dovezi de creștere a apariției frecvenței evenimentelor adverse.

*Sunătoare (Hypericum perforatum) (administrare orală)*

Ca și în cazul celorlalți triptani, riscul de sindrom serotoninergic poate să crească.

#### **4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare**

##### Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea frovatriptan la femeile gravide. Studiile la animale au arătat influență toxică asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni este necunoscut.

Frovatriptan nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

##### Alăptarea

Nu se știe dacă frovatriptan/metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Frovatriptanul și/sau metaboliții săi sunt excretați în laptele șobolanilor care alăptează. Concentrația maximă în lapte este de aproximativ patru ori mai mare decât nivelurile maxime din sânge. Administrarea frovatriptanului la mamele care alăptează nu este recomandată decât dacă este absolut necesar. În acest caz, trebuie respectat un interval de 24 de ore.

##### Fertilitatea

Datele disponibile din experimentele pe animale nu indică vreun efect al frovatriptanului asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Atât migrena, precum și tratamentul cu frovatriptan, pot provoca somnolență.

Pacienții trebuie sfătuiți să își auto-evalueze capacitatea de a efectua operațiuni complexe, cum ar fi conducerea vehiculelor în timpul unei crize de migrenă și după administrarea frovatriptan.

Dacă pacientul se simte afectat de acțiunea frovatriptan, acesta trebuie sfătuit să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje, până când simptomele dispar.

#### **4.8 Reacții adverse**

La administrarea dozei recomandate de 2,5 mg frovatriptan unui număr de peste 2700 de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse (<10%) au fost amețeală, oboseală, parestezie, durere de cap și eritem tranzitoriu. Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu frovatriptan au fost tranzitorii, de obicei ușoare până la moderate și s-au remis spontan.

Unele dintre simptomele raportate ca reacții adverse pot fi legate de simptomele migrenei.

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse considerate a fi legate de administrarea a 2,5 mg frovatriptan și care prezintă o incidență mai mare decât la testările placebo în patru studii clinice efectuate cu placebo.

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvență.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt;1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/1000 și &lt;1/100)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări hematologice și limfatic			Limfadenopatie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate * (inclusiv erupții cutanate, angioedem și anafilaxie)
Tulburări metabolice și de nutriție		Deshidratare	Hipoglicemie	
Tulburări psihice		Anxietate, insomnie, confuzie, nervozitate, agitație, depresie, depersonalizare	Vise anormale, tulburări de personalitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, parestezie, cefalee, somnolență, disestezie, hipoestezie	Disgeuzie, tremor, tulburări de atenție, letargie, hiperestezie, sedare, vertij, contracții musculare spontane	Amnezie, hipertonie, hipotonie, hiporeflexiemiș cări afectate	
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Dureri oculare, iritații oculare, fotofobie	Orbire nocturnă	
Tulburări acustice și vestibulare		Tinitus, dureri de urechi	Disconfort auditiv, tulburări de auz, prurit auricular, hiperacuzie	
Tulburări cardiace		Palpitații, tahicardie	Bradicardie	Infarct miocardic*, spasm coronarian*
Tulburări vasculare	Eritem	Senzație de frig a extremităților, hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Sufocare	Rinită, sinuzită, dureri faringolaringiene	Epistaxis, sughit, hiperventilație, tulburări în respirație, iritație în gât	
Tulburări gastrointestinale	Greață, gură uscată,	Diaree, disfagie, flatulență, tulburări	Constipație, eructații, reflux	

	dispepsie, dureri abdominale	de stomac, distensie abdominală	gastroesofagian, sindromul intestinului iritabil, herpes bucal, buze dureroase, spasm esofagian, afte, ulcer peptic, dureri ale glandelor salivare, stomatită, dureri de dinți	
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Prurit	Eritem, piloerecție, purpură, urticarie	
Tulburări musculare, scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculo-scheletică, durere musculo-scheletică, durere în extremități, durere de spate, artralgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Polachiurie Poliurie	Nicturie, dureri la rinichi	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sensibilitatea sânilor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală, disconfort toracic	Durere în piept, senzație de căldură, intoleranță la căldură, durere, astenie, sete, letargie, energie crescută, stare de rău	Pirexie	
Investigații diagnostice			Creșterea bilirubinei în sânge, scăderea calciului în sânge, rezultate anormale la analizele urinei	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Mușcăături	

Efectele observate în două studii clinice deschise, efectuate pe o perioadă de timp îndelungată, nu au fost diferite de cele enumerate mai sus.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

Există date limitate referitoare la supradozajul cu frovatriptan comprimate. Doza orală unică maximă de frovatriptan administrată bărbaților și femeilor cu migrenă este de 40 mg (de 16 ori mai mult decât doza clinică recomandată de 2,5 mg), iar doza unică maximă administrată bărbaților sănătoși este de 100 mg (de 40 de ori mai mare decât doza clinică recomandată). În ambele cazuri nu au apărut alte reacții adverse, cu excepția celor indicate la pct. 4.8. Cu toate acestea, în experiența de după punerea pe piață, a fost raportat un caz grav de vasospasm coronarian după administrarea unei doze de 4 ori mai mare decât doza recomandată de frovatriptan, timp de trei zile consecutive, la un pacient cărui i s-a prescris un tratament profilactic pentru migrenă cu un antidepresiv triciclic. Pacientul s-a recuperat.

Nu există un antidot specific pentru frovatriptan. Timpul de înjumătățire a frovatriptan este de aproximativ 26 de ore (vezi pct. 5.2).

Efectul hemodializei sau al dializei peritoneale asupra concentrațiilor serice de frovatriptan este necunoscut.

### Tratament

În caz de supradozaj cu frovatriptan, pacientul trebuie monitorizat puțin 48 de ore și trebuie să i se administreze orice terapie de susținere necesară.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: analgezice agoniști selectivi ai serotoninei 5-HT<sub>1</sub>, codul ATC: N02CC07

### Mecanism de acțiune

Frovatriptan este un agonist selectiv al receptorului 5-HT care prezintă afinitate mare cu privire la locurile de legare a receptorilor 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> în testele de radiolare și prezintă efecte agoniste puternice la receptorii 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> în bioanalizele funcționale.

Prezintă selectivitate marcată cu privire la receptorii 5-HT<sub>1B/1D</sub> și nu are afinitate semnificativă pentru receptorii 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>,  $\alpha$ -adrenoceptori sau receptorii histaminici.

Frovatriptan nu are afinitate semnificativă pentru receptorii specifici ai locurilor de legare a benzodiazepinei.

Se consideră că frovatriptanul acționează selectiv asupra arterelor intracraniene extracerebrale, inhibând dilatarea excesivă a acestor vase în situațiile de migrenă. La concentrații similare cu cele observate la om, frovatriptanul provoacă constricția arterelor cerebrale umane izolate, fără efect sau cu efect redus asupra arterelor coronare umane izolate.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a frovatriptanului în tratamentul migrenei și simptomelor asociate acesteia a fost investigată în trei studii multicentrice controlate cu placebo. În toate aceste studii, o doză de 2,5 mg frovatriptan s-a dovedit a fi mai eficace în comparație cu placebo în ceea ce privește ameliorarea durerii de cap la 2 până la 4 ore după administrare și cu privire la timpul până la primul răspuns. Ameliorarea durerii (reducerea durerii de cap severe sau moderate până la dureri de cap ușoare sau până la lipsa durerii) după 2 ore a fost în proporție de 37-46% în cazul grupului cu frovatriptan și 21-27% în cazul grupului cu placebo.

Ameliorarea completă a durerii după 2 ore a fost obținută în proporții de 9-14% la grupul cu frovatriptan și în proporții de 2-3% la grupul cu placebo. Eficacitatea maximă a frovatriptanului apare de obicei după 4 ore de la momentul administrării.

În studiile clinice care au comparat administrarea unei doze de 2,5 mg frovatriptan cu administrarea unei doze de 100 mg sumatriptan, eficacitatea tratamentului cu 2,5 mg frovatriptan la 2 și 4 ore de la administrare, a fost ușor mai mică decât eficacitatea tratamentului cu 100 mg sumatriptan. Frecvența apariției evenimentelor adverse la medicamente în cazul dozei de 2,5 mg frovatriptan a fost ușor mai mică decât în cazul dozei de 100 mg sumatriptan. Nu există studii care să compare 2,5 mg frovatriptan cu 50 mg sumatriptan.

La pacienții vârstnici sănătoși, în unele cazuri s-au observat modificări tranzitorii ale tensiunii arteriale sistolice (în limite normale) după administrarea pe cale orală a unei singure doze de 2,5 mg frovatriptan.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de 2,5 mg frovatriptan la indivizi sănătoși, concentrația sanguină maximă medie ( $C_{max}$ ) de frovatriptan a fost atinsă după un interval de 2 până la 4 ore și a fost de 4,2 ng/ml la bărbați și de 7,0 ng/ml la femei. Aria medie de sub curbă (ASC) a fost de 42,9 ng.h/ml la bărbați și 94,0 ng.h/ml la femei.

Biodisponibilitatea după administrare orală este de 22% la bărbați și de 30% la femei. Farmacocinetica frovatriptanului este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu migrenă și nu există nici o diferență în parametrii farmacocinetici în timpul și între atacurile de migrenă.

În intervalul de doze aplicate în studiile clinice (de la 1 mg la 40 mg), frovatriptanul prezintă o cinetică în esență liniară.

Alimentele nu afectează în mod semnificativ biodisponibilitatea frovatriptanului, dar timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime „ $t_{max}$ ” crește ușor cu aproximativ o oră.

### Distribuție

Volumul de distribuție al frovatriptanului în stare de echilibru după administrarea intravenoasă a unei doze de 0,8 mg, este de 4,2 l/kg la bărbați și 3,0 l/kg la femei.

Frovatriptanul este slab legat de proteinele plasmatice (în proporție de aproximativ 15%). Legarea reversibilă de celulele sanguine în stare de echilibru este de aproximativ 60%, fără nicio diferență între bărbați și femei. Raportul dintre sânge și plasmă este de aproximativ 2:1, toate celelalte condiții fiind aceleași.

### Metabolizare

După administrarea orală a 2,5 mg de frovatriptan radiomarcant la bărbați sănătoși, 32% din doză a fost prezentă în urină și 62% în excremente. Substanțele radiomarcate excretate în urină sunt frovatriptan nemodificat, hidroxifrovatriptan, N-acetildesmetil-frovatriptan, hidroxil-N-acetildesmetil-frovatriptan și desmetil-frovatriptan, împreună cu câțiva alți metaboliți în cantitate mai mică. Desmetil-frovatriptan are o afinitate de aproximativ 3 ori mai mică la receptorii 5-HT<sub>1</sub> în comparație cu substanța de bază. N-acetildesmetil-frovatriptan are afinitate neglijabilă la receptorii 5-HT<sub>1</sub>. Activitatea altor metaboliți nu a fost studiată.

Conform unor rezultate precise din studiile *in vitro*, CYP1A2 este izoenzima majoră a citocromului P450 implicată în metabolizarea frovatriptan. Frovatriptan nu inhibă și nu induce CYP1A2 *in vitro*.

Frovatriptan nu inhibă enzimele monoaminooxidazei umane (MAO) sau izoenzimele citocromului P450 și, prin urmare, are un potențial scăzut pentru interacțiuni medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Frovatriptan nu este un substrat al monoaminooxidazei (MAO).



### Eliminare

Eliminarea frovatriptan din organism este bifazică, cu o fază de distribuție care predomină între 2 și 6 ore. Clearance-ul sistemic mediu este de 216 ml/minut la bărbați și respectiv 132 ml/minut la femei. Clearance-ul renal este estimat la 38% (82 ml/minut) și 49% (65 ml/minut) din clearance-ul total la bărbați și, respectiv, la femei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 26 de ore, indiferent de sexul subiecților, totuși faza de eliminare terminală devine dominantă abia după aproximativ 12 ore.

### Grupe speciale de pacienți:

#### Vârstnici

La indivizi vârstnici sănătoși (cu vârsta între 65 și 77 de ani), ASC a crescut cu 73% la bărbați și cu 22% la femei, comparativ cu subiecții mai tineri (cu vârsta între 18 și 37 de ani). Nu există diferențe în  $T_{max}$  sau în  $T_{1/2}$  între cele două grupe (vezi pct. 4.2).

#### Sex

Valorile ASC și  $C_{max}$  pentru frovatriptan au fost mai mici (cu aproximativ 50%) la bărbați, comparativ cu femei. Acest lucru se explică parțial prin utilizarea simultană a contraceptivelor orale la femei. Pe baza eficacității sau siguranței dozei de 2,5 mg, demonstrată în studiile clinice, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

În cazul unei expuneri sistemice la frovatriptan, valoarea  $T_{1/2}$  a acestuia nu diferă semnificativ la bărbați și femei cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei 16 - 73 ml/minut) comparativ cu cea a subiecților sănătoși.

#### Insuficiență hepatică

După administrarea orală la bărbați și femei, având vârsta cuprinsă între 44 și 57 de ani și care suferă de insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh clasele A și B), concentrațiile sanguine medii de frovatriptan au fost în același interval de valori ca la subiecți tineri sănătoși și la vârstnici. Nu există experiență farmacocinetică sau clinică cu frovatriptan la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile clinice de toxicitate efectuate după administrare unică sau repetată, efecte preclinice au fost observate numai la niveluri de expunere care depășesc nivelurile maxime de expunere la om.

Studiile standard de genotoxicitate pentru frovatriptan nu au arătat niciun potențial genotoxic relevant din punct de vedere clinic al medicamentului.

Frovatriptan este fetotoxic la șobolani, iar fetotoxicitate a fost observată și la iepuri numai la aplicarea unor doze toxice pentru mamă.

Frovatriptanul nu a manifestat niciun potențial cancerigen în studiile standard de carcinogenitate la rozătoare și în studiile p53 (+/-) la șoarece, efectuate la niveluri de expunere semnificativ mai mari decât cele așteptate la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină silicifiată

Lactoză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidonglicolat de sodiu, tip A

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Macrogol 3350 (E1521)

Triacetină

Dioxid de titan (E171)

#### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

#### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 de luni

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Avoran 2,5 mg comprimate filmate este ambalat în blistere de PVC-PE-PCTFE/Al, făcute din copolimer alb opac, acoperit cu folie de aluminiu.

Conținutul ambalajului: 1, 2, 3, 4, 6 și 12 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Besta Med Ltd.

8 Kancho Skorchev St.

5350 Tryavna

Bulgaria

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15416/2024/01-06

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizații: Aprilie 2024

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024