



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**Relieva®**

**Релиева®**



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Relieva®  
Релиева®

### 2. Количествен и качествен състав

*Лекарствено вещество*

Една филмирана таблетка съдържа 2.5 mg frovatriptan (под формата на succinate monohydrate).

*Помощни вещества*

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

### 3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

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

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Лечение на острата фаза на главоболие при мигренозен пристъп с или без аура.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

##### Общи указания

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

При липса на отговор към първата доза frovatriptan, не трябва да се прилага втора доза по време на същия пристъп поради липса на доказан ефект.

Frovatriptan може да се използва отново при следващи мигренозни пристъпи.

##### Пациенти между 18 и 65 години

Препоръчителната доза frovatriptan 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.

##### Деца и юноши (под 18 – години)

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

##### Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Данните за frovatriptan 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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 11-9849/01-11.24	
659/29.06.04	<i>[Signature]</i>



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

#### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към frovatriptan или някое от помощните вещества;
- пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, коронарен вазоспазъм (ангина на Prinzmetal), периферни съдови заболявания, пациенти със симптоми или признаци на исхемична болест на сърцето;
- умерена до тежка артериална хипертония, неконтролирана лека артериална хипертония;
- предшестващ мозъчно-съдов инцидент или транзиторни исхемични атаки;
- тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh C);
- едновременно приложение на frovatriptan с ерготамин и ерготаминови производни (включително méthysergide) или други 5-хидрокситриптамин (5-HT<sub>1</sub>) рецепторни агонисти.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Frovatriptan се използва само при категорично диагностицирана мигрена. Frovatriptan 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 терапии, 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 атаки, транзиторни исхемични атаки).

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

Подобно на другите 5-HT<sub>1</sub> агонисти, frovatriptan не трябва да се прилага при пациенти с риск от коронарна болест на сърцето (включително при тютюнопушене или никотино-заместителна терапия без предварителна оценка на сърдечно-съдовия статус – вж. "Противопоказания"). При тези рискови фактори е необходимо особено внимание при жени в менопауза и при мъже над 40 години. Въпреки това не винаги при оценка на сърдечния статус може да се диагностицира сърдечното заболяване. В много редки случаи при прием на 5-HT<sub>1</sub> от пациенти, които не страдат от сърдечно-съдово заболяване са наблюдавани тежки сърдечни инциденти.

Приложението на frovatriptan 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 frovatriptan се преустановява и се предприемат допълнителни изследвания.

Препоръчва се 24 часа след приложението на frovatriptan да не се прилага лекарство от групата на ерготамините. При приложение на ерготаминов продукт също трябва да се изчака 24 часа преди приложението на frovatriptan (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.

Не превишавайте препоръчителната дневна доза frovatriptan.

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

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

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

##### **ПРОТИВОПОКАЗАНО Е ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА:**

##### **Ерготамини и ерготаминови производни (включително méthysergide) и други 5-HT<sub>1</sub> 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 frovatriptan. И обратно, след приложението на frovatriptan се препоръчва да се изчака поне 24 часа преди приложението на ерготамин-съдържащо лекарство (вж. 4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения за 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 риска от възникване на серотонинов синдром и артериална хипертония (вж. 5.2. Фармакокинетични свойства).

##### **Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - перорално приложение**

Риск от развитие на серотонинов синдром.

Необходимо е редовно клинично проследяване (4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

##### **НЕОБХОДИМО Е ВНИМАНИЕ ПРИ ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА:**

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

Потенциален риск от артериална хипертония, коронарна вазоконстрикция или серотонинов синдром.

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

##### **Метилергометрин**

Риск от артериална хипертония, констрикция на коронарните артерии.

##### **Флувоксамин**

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

##### **Перорални контрацептиви**



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

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Не е установена безопасността на приложението на frovatriptan у бременни.

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

##### Кърмене

Frovatriptan 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 frovatriptan се екскретира в човешкото мляко, приложението на frovatriptan 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 frovatriptan, 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 frovatriptan.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на препоръчителната доза 2.5 mg frovatriptan при повече от 2700 пациента, най-честите нежелани лекарствени реакции (<10 %) са световъртеж, отпадналост, парестезии, главоболие и зачервяване. Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клинични изпитвания с frovatriptan са преходни, обикновено леки до умерени и отшумяват спонтанно. Някои от наблюдаваните нежелани лекарствени реакции могат да се дължат на мигрената.

Следната таблица демонстрира всички нежелани лекарствени реакции, за които се счита, че са свързани с лечението с 2.5 g frovatriptan 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		Нечести		Редки	
	>1/100	<1/10	>1/1000	<1/100	>1/10,000	<1/1000
Централна и периферна нервна система	Световъртеж, парестезии, главоболие, сомнолентност, дизестезия, хипоестезия		Тремор, хиперестезия, вертиго, спонтанни мускулни контракции		Артериална хипертония, хипотония, забавени рефлекси, парализа на езика	
Гастро-интестинални нарушения	Гадене, сухота в устната кухина, диспепсия, коремна болка		Диария, дисфагия, флатуленция, констипация		Хейлит, оригване, гастроинтестинални нарушения, гастроезофагиален рефлукс, хълцане, спазъм на хранопровода, пептична язва, болка в жлъчните жлези, слюнчените жлези	



			стоматит, болка в зъбите
Общи нарушения в целия организъм	Отпадналост, чувство за повишена температура, гръдна болка	Болка, астения, треска	Болка в долните крайници
Психиатрични нарушения		Безпокойство, безсъние, объркване, нервност, възбуда, нарушена концентрация, еуфория, депресия, абнормно мислене, 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 в слуха	Хиперакузис
Сетивни и други нарушения		Нарушения във вкуса	
Метаболитни и храносмилателни нарушения		Жажда, дехидратация	Хипокалциемия, хипогликемия
Отделителна система		Често уриниране, полиурия	Никтурия, болка в бъбреците, тъмна урина
Общи сърдечносъдови нарушения		Хипертония	
Тромбоцити, кървене и кръвосъсирване			Епистаксис, пурпура
Автономна нервна система			Синкоп
Жлъчно-чернодробни нарушения			Хипербилирубинемия
Вторични последствия			Умишлени наранявания
Левкоцити 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 frovatriptan. Максималната еднократна перорална доза frovatriptan, 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



здравя мъже, е 100 mg (40 пъти по-висока от препоръчителната доза). И двете са понесени добре.

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

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

## **Лечение**

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

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтичен клас: селективен 5-HT<sub>1</sub> рецепторен агонист (N – централна нервна система).

АТС код: N02C C 07

Frovatriptan е селективен 5-HT рецепторен агонист. Проявява висок афинитет към 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> свързващите места на рецепторите при радиосвързващи количествени анализи. Проявява мощен агонистичен ефект към 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> рецепторите и при функционални биоанализи. Проявява изразена селективност към 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторите и липса на специфичен афинитет към 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α – адренорецепторите или хистаминовите рецептори. Липсва значителен афинитет на frovatriptan към бензодиазепиновите свързващи места.

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

Клиничната ефективност на frovatriptan при лечение на мигренозно главоболие и придружаващите симптоми бе проучена в три многоцентрови плацебо-контролирани изпитвания. При всички тези изпитвания frovatriptan 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 (силната или умерена болка преминава в лека или отшумява напълно) след 2 часа е 37 – 46 % при frovatriptan и 21 – 27 % при плацебо.

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

При клинични изпитвания, сравняващи 2.5 mg frovatriptan и 100 mg sumatriptan, ефективността на 2.5 mg frovatriptan 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 frovatriptan е малко по-ниска в сравнение със 100 mg sumatriptan. Липсват изпитвания, сравняващи 2.5 mg frovatriptan с 50 mg sumatriptan.

При отделни здрави пациенти в напреднала възраст, след еднократна перорална доза от 2.5 mg frovatriptan са наблюдавани преходни промени в систолното артериалното налягане (в нормални граници).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### **Абсорбция**

След приложение на еднократна перорална доза от 2.5 mg при здрави индивиди максималната плазмена концентрация frovatriptan (C<sub>max</sub>), се достигна между 2 и 4 часа 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 при мъже и 94.0 ng.h/mL при жени.

Бионаличността след перорално приложение е 22 % при мъжете и 30 % при жените. Фармакокинетиката на frovatriptan е подобна при здрави индивиди и пациенти, страдащи от 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), frovatriptan проявява линейна кинетика.

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

### **Разпределение**

Обемът на разпределение на frovatriptan 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.

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

### **Метаболизъм**

След перорално приложение на 2.5 mg радиобелязан frovatriptan у мъже, 32% от дозата се открива в урината, а 62% - във фекалиите. Радиобелязаните вещества, екскретирани в урината, са непроменен frovatriptan, хидроксифроватриптан, N-ацетилдеметил фроватриптан, хидрокси-N-ацетилдеметилфроватриптан и деметилфроватриптан, заедно в няколко други метаболита в по-малко количество. Деметилфроватриптан, има около 3 пъти по-нисък афинитет към 5-HT<sub>1</sub> рецепторите в сравнение с метаболита, от който произлиза. Ацетилдеметилфроватриптан има незначителен афинитет към 5-HT<sub>1</sub> рецепторите. Не е проучена активността на други метаболити.

Според категорични резултатите от клиничните изпитвания, CYP1A2 е главният цитохром P450 изоензим, който участва в метаболизма на frovatriptan. In vitro frovatriptan не инхибира и не индуцира CYP1A2.

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

### **Елиминиране**

Елиминирането на frovatriptan е бифазно, като преобладава фазата на дистрибуция 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 пациента, като крайната фаза на елиминиране става доминантна след около 12 часа.

### **Пол**

AUC и  $C_{max}$  стойностите за frovatriptan са с около 50 % по-ниски при мъже, в сравнение при 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").





## **Възраст**

При здрави пациенти 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 frovatriptan 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 frovatriptan са в същите граници и при здрави млади индивиди, и при такива в напреднала възраст. Липсва фармакокиничен или клиничен опит с frovatriptan 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 frovatriptan. Frovatriptan е фетотоксичен при плъхове, но при зайци фетотоксичност се наблюдава само при дози, токсични за майката.

Frovatriptan не е потенциално канцерогенен при стандартни проучвания за канцерогенност с гризачи и при проучвания с мишки р53 (+/-) при нива на експозиция значително по-високи от очкваните при хора.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

#### **Сърцевина на таблетката**

Lactose, anhydrous  
Microcrystalline cellulose  
Silica, colloidal anhydrous  
Sodium starch glycollate (Type A)  
Magnesium stearate

#### **Филмово покритие**

Opadry white:  
Hypromellose (E 464)  
Titanium dioxide (E 171)  
Lactose, anhydrous  
Macrogol  
Triacetin

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

Блистер – 3 години.  
Бутилка – 2 години.



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °С!

Блистер: да се съхранява в оригинална опаковка!

Бутилка: да се съхранява добре затворена!

#### **6.5 Данни за опаковката**

Защитени от деца HDPE бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки.

PVC/PE/ACLAR/алуминиев блистер с 1, 2, 3, 4, 6 и 12 филмирани таблетки.

Не всички големини на опаковката могат да бъдат в продажба.

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Липсват специални препоръки.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Germany

#### **8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

#### **9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт**

#### **10. Дата на актуализация на текста**

