

Monographie de produit

Pr FROVA^{MD}

Comprimés de succinate de frovatriptan

frovatriptan à 2,5 mg

Agoniste des récepteurs de sous-type 5-HT₁

Antimigraineux

Endo Pharmaceuticals, Inc.
100 Endo Boulevard
Chadds Ford, PA USA
19317

Date de révision : le 11 mai 2007

Distribué par :
NOVOPHARM LIMITED
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Control# 111024, 111025, 111132, 111133, 111135

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Endo Pharmaceuticals Inc.
Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation formelle de Endo Pharmaceuticals Inc.

Monographie de produit

Pr FROVA^{MD}

Comprimés de succinate de frovatriptan

frovatriptan à 2,5 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUQUE

Antimigraineux

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Agoniste des récepteurs de sous-type 5-HT₁

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) est un agoniste des récepteurs 5-HT qui se lie avec une forte affinité aux récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Le frovatriptan ne produit aucun effet notable sur l'activité des canaux médiés par le GABA_A pas plus qu'il n'a d'affinité notable pour les sites de liaison des benzodiazépines.

On croit que le frovatriptan agit sur les artères extracérébrales et intracrâniennes et qu'il inhibe la dilatation excessive de ces vaisseaux provoquant la migraine.

Pharmacocinétique

Les concentrations sanguines maximales moyennes (C_{\max}) chez les patients sont obtenues environ deux à quatre heures après l'administration d'une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de frovatriptan à 2,5 mg chez des sujets sains est d'environ 20 % chez les hommes et 30 % chez les femmes. La prise d'aliments ne produit aucun effet notable sur la biodisponibilité du frovatriptan, mais elle retarde le t_{\max} d'environ une heure.

La liaison du frovatriptan aux protéines sériques est faible (environ 15 %). La liaison réversible aux cellules sanguines à l'équilibre est d'environ 60 %, entraînant un rapport sang:plasma d'environ 2:1 à la fois chez les hommes et chez les femmes. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du frovatriptan à la suite de l'administration intraveineuse de 0,8 mg est de 4,2 L/kg chez les hommes et de 3,0 L/kg chez les femmes.

In vitro, le cytochrome P450 1A2 semble être la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du frovatriptan. À la suite de l'administration d'une dose unique de frovatriptan radiomarqué à 2,5 mg à des hommes et à des femmes en bonne santé, 32 % de la dose a été récupérée dans l'urine et 62 % dans les fèces. Les composés radiomarqués excrétés dans l'urine étaient du frovatriptan inchangé, du frovatriptan hydroxylé, du N-acétyl desméthyl frovatriptan, du N-acétyl desméthyl frovatriptan hydroxylé et du desméthyl frovatriptan, avec plusieurs autres métabolites mineurs. Le desméthyl frovatriptan possède une affinité plus faible pour les récepteurs 5-HT_{1B/1D} comparativement au composé d'origine. Le métabolite N-acétyl desméthyl

ne possède aucune affinité notable pour les récepteurs 5-HT. L'activité des autres métabolites reste à déterminer.

À la suite de l'administration d'une dose intraveineuse, la clairance moyenne du frovatriptan était de 220 et 130 mL/min chez les hommes et chez les femmes respectivement. La clairance rénale représentait environ 40 % (82 mL/min) et 45 % (60 mL/min) de la clairance totale chez les hommes et chez les femmes respectivement. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du frovatriptan chez les hommes et chez les femmes est d'environ 26 heures.

La pharmacocinétique du frovatriptan est similaire chez les patients migraineux et les sujets sains.

Populations particulières

Âge : L'aire sous la courbe (ASC) moyenne du frovatriptan était de 1,5 à 2 fois plus élevée chez les sujets âgés en bonne santé (âge variant entre 65 et 77 ans) comparativement aux sujets sains plus jeunes (âge variant entre 21 et 37 ans). Aucune différence du t_{\max} ou du $t_{1/2}$ n'a été observée entre les deux populations.

Sexe : Aucune différence n'a été observée dans la demi-vie d'élimination terminale moyenne du frovatriptan entre les hommes et les femmes. La biodisponibilité était plus grande, et l'exposition systémique au frovatriptan était environ deux fois plus grande, chez les femmes que chez les hommes, quel que soit l'âge.

Insuffisance rénale : Comme moins de 10 % de FROVA^{MD} est excrété dans l'urine à la suite de l'administration d'une dose par voie orale, il est peu vraisemblable que l'exposition au frovatriptan soit modifiée par l'insuffisance rénale. À la suite de l'administration d'une dose unique de 2,5 mg par voie orale, la pharmacocinétique du frovatriptan n'était pas différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale (5 hommes et 6 femmes, clairance de la créatinine de 16 à 73 mL/min) et chez les sujets présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique : On ne possède aucune expérience clinique ou pharmacocinétique avec FROVA^{MD} chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh) ou modérée (stade 7 ou 9 de Child-Pugh), l'ASC est environ deux fois plus élevée que celle observée chez les sujets jeunes en bonne santé, mais elle est comprise dans la fourchette observée chez les sujets âgés en bonne santé.

Race : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du frovatriptan n'a pas été examiné.

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) a été démontrée dans le traitement aigu de la migraine dans le cadre de cinq études comparatives (avec placebo), menées à double insu et en consultation externe suivant une répartition aléatoire. Deux de ces études, destinées à l'établissement de la posologie, ont été menées chez des patients qui ont reçu au hasard des doses de frovatriptan comprises entre 0,5 et 40 mg. Les trois autres études ont évalué seulement une

dose, soit 2,5 mg. Dans ces études comparatives de courte durée combinées, les patients étaient surtout des femmes (88 %) et des sujets de race blanche (94 %), d'un âge moyen de 42 ans (fourchette de 18 à 69). On a demandé aux patients de traiter une céphalée modérée ou intense. Le soulagement de la céphalée, défini comme le soulagement complet ou le passage d'une céphalée modérée ou intense à une céphalée légère, était évalué jusqu'à 24 heures après l'administration. Les symptômes associés (nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie) ont aussi été évalués. La durée de la réponse a été évaluée jusqu'à 24 heures après l'administration. Dans deux de ces études, une deuxième dose de FROVA^{MD} a été fournie après le traitement initial, pour traiter la récurrence de la céphalée dans les 24 heures. D'autres médicaments, sauf d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et les composés contenant de l'ergotamine, étaient permis deux heures après la première dose de FROVA^{MD}. La fréquence et l'heure d'administration de ces médicaments supplémentaires ont également été consignées.

Dans les cinq études comparatives (avec placebo), le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de leur céphalée deux et quatre heures après l'administration était significativement plus élevé chez les sujets ayant reçu FROVA^{MD} que chez ceux prenant le placebo (Tableau 1).

Des doses plus faibles de frovatriptan (1 mg ou 0,5 mg) n'ont pas été efficaces après deux heures. Des doses plus élevées (5 mg à 40 mg) de frovatriptan n'ont démontré aucun bienfait supplémentaire par rapport à la dose de 2,5 mg, mais elles ont causé une augmentation de l'incidence des effets indésirables.

Tableau 1

Pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de la céphalée (atténuation ou soulagement complet) 2 et 4 heures après l'administration du produit^a

Étude	FROVA ^{MD} (frovatriptan à 2,5 mg)		Placebo	
	2 heures	4 heures	2 heures	4 heures
1	42 %* (n = 90)	64 %** (n = 85)	22 % (n = 91)	38 % (n = 81)
2	38 %* (n = 121)	68 %** (n = 117)	25 % (n = 115)	33 % (n = 106)
3	39 %* (n = 187)	56 %** (n = 156)	21 % (n = 99)	31 % (n = 81)
4	46 %** (n = 672)	65 %** (n = 586)	27 % (n = 347)	38 % (n = 305)
5	37 %** (n = 438)	62 %** (n = 388)	23 % (n = 225)	32 % (n = 202)

^a Données observées chez les sujets retenus au début de l'étude (ITT), excluent les patients ayant des données manquantes ou qui s'étaient endormis; *0,001 ≤ valeur p ≤ 0,050, **valeur p < 0,001 vs placebo

La comparaison de l'efficacité des médicaments évalués dans le cadre d'études cliniques distinctes n'est jamais fiable. Comme les études sont menés par des chercheurs différents, à divers moments et dans des conditions différentes (dose, schéma posologique, etc.), qu'elles portent sur des groupes de patients différents et s'appuient sur des paramètres distincts ou des interprétations différentes des mêmes paramètres, on peut s'attendre à ce que l'évaluation quantitative de la réponse au traitement et du délai de réponse varie considérablement d'une étude à une autre.

Chez les patients dont la migraine s'accompagnait au départ de photophobie, de phonophobie et de nausées, on a observé une réduction plus importante de l'incidence de ces symptômes chez les patients traités par FROVA^{MD} comparativement à ceux ayant pris le placebo.

À la suite du traitement de la migraine par FROVA^{MD} sous forme de comprimés lors d'études cliniques comparatives, on a constaté une faible récurrence des migraines (7 % - 25 %). On attribue cette observation à la longue demi-vie du frovatriptan.

L'efficacité n'était pas influencée par les variables suivantes : les antécédents d'aura, le sexe et l'âge des patients ou l'emploi de médicaments concomitants couramment utilisés par les patients migraineux.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) est indiqué dans le traitement aigu des crises migraineuses, avec ou sans aura, chez l'adulte.

FROVA^{MD} ne doit pas servir au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de la migraine hémiplégique, ophthalmoplégique ou basilaire (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). L'innocuité et l'efficacité de FROVA^{MD} n'ont pas été établies dans le traitement de l'algie vasculaire de la face, qui se manifeste plutôt chez les hommes plus âgés.

CONTRE-INDICATIONS

FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de cardiopathie ischémique, de syndromes vasculaires cérébraux ou périphériques, de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (en particulier la tachycardie). FROVA^{MD} est également contre-indiqué en présence de maladie

cardiovasculaire sous-jacente importante (p. ex., maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale). Les syndromes ischémiques cardiaques comprennent, entre autres, l'angine de poitrine de tout type (angine d'effort stable et formes angiospastiques comme l'angine de Prinzmetal), tous les types d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autres, l'accident vasculaire cérébral (AVC) de tout type et l'accident ischémique transitoire. Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres, l'ischémie intestinale et le syndrome de Raynaud (voir la section MISES EN GARDE).

Étant donné que FROVA^{MD} peut occasionner une élévation de la tension artérielle, son emploi est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension artérielle grave ou mal maîtrisée (voir la section MISES EN GARDE).

FROVA^{MD} est contre-indiqué dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁, ou d'un agent contenant de l'ergotamine ou ses dérivés (p. ex., la dihydroergotamine ou le méthysergide).

FROVA^{MD} est contre-indiqué en présence de migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire.

Étant donné l'absence de données à cet effet, FROVA^{MD} est contre-indiqué en présence d'une atteinte hépatique grave.

FROVA^{MD} est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au frovatriptan ou à l'un des composants inactifs des comprimés.

MISES EN GARDE

FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) ne doit être administré qu'en présence d'une migraine diagnostiquée avec certitude.

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autres accidents cardiaques indésirables : FROVA^{MD} a été associée à une douleur thoracique et/ou cervicale et à une sensation d'oppression passagères qui pourraient ressembler à de l'angine de poitrine. À la suite de l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, dans de rares cas, ces symptômes ont été déterminés comme étant le résultat probable d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique. De rares cas de manifestations coronariennes ou d'arythmies graves sont survenus à la suite de l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, et par conséquent, pourraient aussi se manifester avec FROVA^{MD}.

Étant donné le risque d'angiospasme coronarien associé à cette classe de composés (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}), il ne faut pas administrer FROVA^{MD} en présence de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Il est fortement déconseillé d'administrer les agonistes des récepteurs 5-HT₁ (y compris FROVA^{MD}) à des patients chez qui on pourrait soupçonner la présence d'une coronaropathie non diagnostiquée en raison de certains facteurs de risque tels que hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, lourds

antécédents familiaux de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou naturelle, homme âgé de plus de 40 ans, à moins que l'examen clinique de la fonction cardiovasculaire ne révèle de façon satisfaisante l'absence quasi certaine d'atteinte coronarienne et d'ischémie myocardique ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente notable. La sensibilité des examens de dépistage des maladies cardiovasculaires ou de la prédisposition à l'angiospasm coronarien est modérée dans le meilleur des cas. Si, au cours de l'évaluation de la fonction cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient, le tracé électrocardiographique (ECG) ou tout autre examen révèlent des indices d'angiospasm coronarien ou d'ischémie myocardique, il faut s'abstenir d'administrer FROVA^{MD} (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Il se peut toutefois que ces évaluations ne permettent pas de dépister tous les cas de maladie cardiaque, et des accidents cardiaques graves comme l'infarctus du myocarde ou l'ischémie coronarienne sont survenus chez des patients, quoique très rarement, en l'absence de tout signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie mais dont les résultats de l'évaluation sont satisfaisants, il est fortement recommandé d'administrer la première dose de FROVA^{MD} en milieu clinique, comme au cabinet d'un médecin ou dans un établissement doté du personnel et de l'équipement médicaux nécessaires, à moins que le patient n'ait déjà pris du frovatriptan. Comme l'ischémie cardiaque peut survenir de façon asymptomatique, il faut envisager la réalisation d'un ECG immédiatement après la première administration de FROVA^{MD}, chez un patient présentant des facteurs de risque.

Toutefois, l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires lors de l'administration de la première dose ne permet pas d'écarter la possibilité de survenue de tels effets lors des prises subséquentes.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après la prise de FROVA^{MD}, il faut réaliser une ECG afin de déceler tout changement de genre ischémique.

On recommande aux patients qui emploient depuis longtemps et de façon intermittente FROVA^{MD} et qui présentent ou auraient acquis des facteurs de risque coronariens comme ceux décrits ci-dessus de se prêter périodiquement à l'évaluation de leur fonction cardiovasculaire tant qu'ils ont recours à FROVA^{MD}.

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire le risque d'exposer involontairement à FROVA^{MD} un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée.

Accidents cardiaques et mortalité connexe associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁ :

Des accidents cardiaques graves, dont l'infarctus aigu du myocarde, des arythmies pouvant menacer le pronostic vital et des cas de mortalité sont survenus dans les quelques heures suivant l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT₁. Compte tenu du grand nombre de patients migraineux qui prennent des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la fréquence de ces accidents est extrêmement faible.

Expérience avant la commercialisation du frovatriptan : Parmi plus de 3000 patients migraineux qui ont participé aux études cliniques sur FROVA^{MD} avant sa mise en marché, aucun décès ni manifestations cardiaques graves n'ont été signalés qui étaient liés à la prise de FROVA^{MD}.

Expérience après la commercialisation du frovatriptan : De rares cas de manifestations cardiaques graves, entre autres, oppression thoracique et tachycardie, ont été signalés en association avec la prise de FROVA^{MD}. Des graves réactions de type allergiques, entre autres, des réactions anaphylactiques, ont été rapportées. Cependant, en raison de la nature non contrôlée des données en pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui étaient réellement attribuables au frovatriptan ni d'évaluer de manière fiable les liens de causalité dans chacun des cas.

Manifestations cérébrovasculaires et mortalité associées aux agonistes des récepteurs

5-HT₁ : Des hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des AVC et autres manifestations cérébrovasculaires, dont certaines ont causé la mort, ont été signalés chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans de nombreux cas, il semble possible que l'accident ait précédé la prise du médicament et que l'on ait administré celui-ci en croyant que les symptômes ressentis découlaient d'une migraine. Avant de traiter une migraine par FROVA^{MD} chez un patient qui n'a pas reçu de diagnostic de migraine et chez un patient migraineux présentant des symptômes atypiques, il faut prendre soin d'exclure les autres affections neurologiques potentiellement graves qui pourraient être en cause. Le diagnostic de migraine doit être remis en question en l'absence de réponse à la première dose de FROVA^{MD},

avant d'administrer une deuxième dose. Il convient toutefois de souligner que le patient souffrant de migraine peut présenter un plus grand risque de certaines manifestations cérébrovasculaires, comme l'AVC, l'hémorragie et l'accident ischémique transitoire.

Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ :

Chez des sujets (n = 10) à qui on a fait subir une angiographie, parce qu'on soupçonnait la présence d'une coronaropathie, l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste de récepteurs 5-HT₁ a produit une hausse de 8 % de la tension artérielle aortique, une élévation de 18 % de la tension artérielle pulmonaire et une élévation de 8 % de la résistance vasculaire générale. De plus, quatre sujets ont ressenti une légère douleur ou un serrement dans la poitrine. Des hausses cliniquement significatives de la tension artérielle ont été notées chez trois sujets (dont deux qui ont souffert également de douleur ou de malaise thoracique).

L'angiographie à visée diagnostique a révélé que neuf sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre était atteint d'une maladie coronarienne peu importante.

Lors d'une étude supplémentaire portant sur le même médicament, des patients migraineux (n = 35) exempts de maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations de la perfusion myocardique à l'aide d'une tomographie par émission de positons pendant qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée en l'absence de migraine. On a observé une diminution de la réserve coronarienne en réponse à la vasodilatation (environ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (environ 20 %) et une diminution du débit hyperémique du myocarde

(environ 10 %). La portée de ces observations sur l'utilisation de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ aux doses orales recommandées n'est pas connue.

Des études similaires n'ont pas été réalisées avec FROVA^{MD}. Toutefois, étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ ont des mécanismes pharmacodynamiques communs, la possibilité d'effets cardiovasculaires de la nature décrite ci-dessus doit être considérée pour tous les agents de cette classe pharmacologique.

Hypersensibilité : De rares cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) sont survenues chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. De telles réactions peuvent mettre la vie du patient en danger ou être fatales. En général, ce genre de réactions risquent davantage de se produire chez des personnes ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Étant donné la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, FROVA^{MD} ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **PRÉCAUTIONS**).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique mettant en danger la vie du malade ont été signalés au cours de l'administration concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par FROVA^{MD} et un ISRS (p. ex., fluoxétine,

fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ou un IRSN (p. ex., venlafaxine) est justifié sur le plan clinique, on conseille une surveillance adéquate du patient, particulièrement durant l'instauration du traitement et les augmentations de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent, entre autres, des changements de l'état mental (p. ex, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée) (voir la section **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Autres accidents angiospastiques : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasm coronarien. La vaste expérience post-commercialisation a montré que l'administration d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ est associée à de rares cas d'ischémie vasculaire périphérique et de colite ischémique accompagnée de douleurs abdominales et de diarrhée sanglante.

Effets sur la tension artérielle : Des rares cas d'élévation notable de la tension artérielle systémique, pouvant aller jusqu'à la crise hypertensive, ont été rapportés chez des patients qui avaient ou non des antécédents d'hypertension et qui prenaient d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Chez de jeunes sujets sains, on a observé des élévations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique et diastolique seulement à des doses uniques de 80 mg de frovatriptan (32 fois la dose clinique) et plus. Ces élévations étaient passagères, disparaissaient spontanément et n'étaient pas importantes du point de vue clinique. FROVA^{MD} est contre-indiqué en présence d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée (voir la section

CONTRE-INDICATIONS). En présence d'hypertension maîtrisée, FROVA^{MD} doit être administré avec prudence, étant donné que des élévations passagères de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez une faible proportion de patients.

Une élévation de 18 % de la pression artérielle pulmonaire moyenne a été constatée à la suite de l'administration d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ lors d'une étude évaluant des sujets soumis à un cathétérisme cardiaque.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) doit être administré avec prudence aux patients présentant des maladies qui peuvent modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments (voir la section **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Pour une crise donnée, si un patient ne répond pas à la première dose de FROVA^{MD}, le diagnostic de la migraine doit être reconsidéré avant l'administration d'une deuxième dose.

Manifestations cardiovasculaires : Un malaise à la poitrine, au cou, à la gorge ou à la mâchoire (incluant de la douleur, de la pression et une sensation de lourdeur et de serrement) a été signalé après le traitement par FROVA^{MD}. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un angiospasm coronarien, si des signes ou des symptômes évocateurs d'angine apparaissent après l'administration, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à

l'angine de Prinzmetal, avant d'administrer des doses supplémentaires, et réaliser une surveillance par ECG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une baisse du débit artériel, comme la colite ischémique ou le syndrome de Raynaud, après l'administration de FROVA^{MD}, justifie la réalisation d'épreuves visant à dépister une éventuelle athérosclérose ou prédisposition à l'angiospasme (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Troubles neurologiques : Avant d'administrer un antimigraineux à un patient qui n'a pas reçu de diagnostic de migraine ou qui éprouve une céphalée inhabituellement intense, il convient d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves pouvant être en cause. On a signalé de rares cas de patients ayant reçu des agonistes des récepteurs 5-HT₁ en raison de céphalées intenses qui ont par la suite été attribuées à une lésion neurologique évolutive. Chez le patient dont le diagnostic est récent ou qui présente des symptômes inhabituels, le diagnostic de migraine doit être remis en question en l'absence de réponse à la première dose de FROVA^{MD}.

Convulsions : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre FROVA^{MD} à un patient ayant des antécédents de crises épileptiques ou qui présente des lésions structurelles du cerveau, qui abaissent le seuil convulsif.

Patients présentant une insuffisance hépatique : Comme il n'y a pas de données cliniques ou pharmacocinétiques sur FROVA^{MD} chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave, le médicament est contre-indiqué dans cette population (voir les sections **CONTRE-**

INDICATIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). On peut administrer FROVA^{MD} chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Populations particulières**).

Liaison aux tissus riches en mélanine : Chez des rats pigmentés qui avaient reçu une dose unique de 5 mg/kg de frovatriptan radiomarqué par voie orale, la radioactivité dans l'œil après 28 jours était de 87 % de la valeur mesurée après huit heures, ce qui porte à croire que le frovatriptan ou ses métabolites se lient peut-être à la mélanine oculaire. Comme le frovatriptan pourrait progressivement s'accumuler dans les tissus riches en mélanine, il est possible que son emploi prolongé entraîne des effets toxiques dans ces tissus. Toutefois, aucun effet sur la rétine lié à l'emploi du frovatriptan n'a été constaté lors des études de toxicité. Bien qu'aucune surveillance systématique de la fonction oculaire n'ait été effectuée pendant les études cliniques et en l'absence de recommandations précises à ce sujet, le médecin prescripteur doit être conscient de la possibilité d'effets oculaires à long terme.

Cancérogénicité :

Le pouvoir cancérogène du frovatriptan a été évalué lors d'une étude de 84 semaines chez la souris (4, 13 et 40 mg/kg/jour), d'une étude de 104 semaines chez le rat (8,5, 27 et 85 mg/kg/jour) et d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique p53(+/-) (20, 62,5, 200 et 400 mg/kg/jour). Bien que la dose maximale tolérée (DMT) n'ait pas été atteinte au cours de l'étude de 84 semaines chez la souris et chez la rate, les expositions aux doses étudiées les plus élevées étaient plusieurs fois plus importantes que celles réalisées à la dose quotidienne

maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 7,5 mg. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée au cours de l'étude de 84 semaines chez la souris à des doses correspondant à 140 fois l'exposition réalisée à la DMRH (d'après des comparaisons des ASC sanguines). Au cours de l'étude chez le rat, on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes pituitaires chez les mâles seulement à 85 mg/kg/jour, une dose qui correspond à 250 fois l'exposition réalisée à la DMRH (d'après des comparaisons des ASC sanguines). Au cours de l'étude de 26 semaines chez la souris transgénique p53 (+/-), on a observé une augmentation de l'incidence des sarcomes sous-cutanées chez les femelles exposées à 200 et 400 mg/kg/jour, soit 390 et 630 fois l'exposition humaine (d'après des comparaisons des ASC). L'incidence des sarcomes n'était pas plus élevée aux doses plus faibles qui ont produit une exposition correspondant à 180 et 60 fois l'exposition humaine. Ces sarcomes étaient physiquement associés aux transpondeurs d'identification des animaux implantés par voie sous-cutanée. Aucune autre augmentation de l'incidence des tumeurs de tout type n'a été observée dans aucun groupe de dose. On ignore la pertinence de ces sarcomes pour les humains.

Mutagénicité :

Le frovatriptan s'est révélé clastogène sur des cultures de lymphocytes humains, en l'absence d'activation métabolique. Dans le test de mutation bactérienne inverse d'Ames (test d'Ames), le frovatriptan a produit une réponse équivoque en l'absence d'activation métabolique. Aucune activité clastogène ou mutagène n'a été observée au cours d'un test *in vitro* des lymphomes de la souris et un test *in vivo* des micronoyaux de la moelle osseuse de souris ou d'un test *ex vivo* sur la synthèse d'ADN non programmée dans le foie du rat.

Altération de la fertilité :

Des rats mâles et femelles ont été exposés avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'à l'implantation, à des doses de 100, 500 et 1000 mg/kg/jour (correspondant à environ 130, 650 et 1300 fois la DMRH, basé sur les mg/m²). À tous les niveaux de doses, on a constaté une augmentation du nombre de femelles qui se sont accouplées le premier jour de l'appariement comparativement aux animaux témoins. Cette augmentation s'est produite conjointement à une prolongation du cycle estral. De plus, les rats femelles ont présenté une diminution du nombre moyen de corps jaunes par portée, et par conséquent, une baisse du nombre moyen de fœtus viables par portée. Cette observation incite à penser qu'il se produit une inhibition partielle de l'ovulation. Aucun autre effet sur la fertilité n'a été observé.

Lors de l'administration du frovatriptan par voie orale à des rates gravides pendant la période de l'organogenèse à des doses de 100, 500 et 1000 mg/kg/jour (correspondant à 130, 650 et 1300 fois la DMRH, basé sur les mg/m²), on a constaté des augmentations liées à la dose de l'incidence à la fois des portées et du nombre total de fœtus présentant une dilatation des uretères, une cavitation unilatérale ou bilatérale du bassin, de l'hydronéphrose ou de l'urétérohydrose. Aucune dose sans effet pour les effets rénaux n'a été établie. Cela signifie un syndrome d'effets connexes sur un organe particulier chez l'embryon en développement dans tous les groupes traités, qui est conforme à un léger délai de la maturation fœtale. Ce délai était aussi indiqué par une augmentation liée au traitement de l'incidence de l'ossification incomplète des sternèbres, du crâne et de l'os nasal dans tous les groupes traités. Une légère diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de la mortalité embryonnaire précoce chez les rats traités ont été observées; bien que non statistiquement significatif comparativement aux

témoins, le dernier effet a été constaté à la fois au cours de l'étude sur le développement embryofœtal et de l'étude sur le développement prénatal-postnatal. Aucun signe de ce dernier effet n'a été observé à la plus faible dose étudiée, soit 100 mg/kg/jour (correspondant à 130 fois la DMRH, basé sur les mg/m²). Quand on a administré à des lapines gestantes des doses s'élevant jusqu'à 80 mg/kg/jour (correspondant à 210 fois la DMRH, basé sur les mg/m²) tout au long de l'organogenèse, aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé.

Patients âgés : Les concentrations sanguines moyennes du frovatriptan chez les sujets âgés étaient de 1,5 à 2 deux fois plus élevées que celles observées chez les adultes plus jeunes (voir la section **PHARMACOLOGIE, Populations particulières**). Étant donné que la migraine se manifeste rarement chez les personnes âgées, l'expérience clinique acquise avec FROVA^{MD} est limitée chez ces patients.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FROVA^{MD} n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent; par conséquent, l'emploi de FROVA^{MD} est déconseillé chez le patient de moins de 18 ans. L'expérience après commercialisation acquise avec d'autres triptans comprend un nombre restreint de cas de patients pédiatriques et de moins de 18 ans qui ont subi des manifestations cliniquement graves qui s'apparentaient à des cas cités comme manifestations rares signalées chez les adultes.

Allaitement : On ignore si le frovatriptan est excrété dans le lait maternel. Le frovatriptan et/ou ses métabolites passent dans le lait des rates lactantes avec une concentration maximale quatre

fois plus élevée que celle observée dans le sang. Par conséquent, l'administration de FROVA^{MD} à des femmes qui allaitent doit être envisagée avec prudence.

Grossesse : Aucune étude comparative adéquate portant sur des femmes enceintes n'a été réalisée. FROVA^{MD} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si son utilité a été clairement établie.

Risque de dépendance : Bien que le risque d'abus de FROVA^{MD} n'ait fait l'objet d'aucune évaluation spécifique dans le cadre d'études cliniques, aucun usage abusif, aucune apparition de tolérance, aucun signe de retrait ni de conduite toxicophile n'a été observé chez les patients traités par FROVA^{MD}. En tant que classe de médicaments, les agonistes des récepteurs 5-HT₁, n'ont jamais été associés à la toxicomanie.

Interactions médicamenteuses : Le frovatriptan n'est pas un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) humaine ni du cytochrome P450 (isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) *in vitro* à des concentrations jusqu'à 250 à 500 fois plus élevées que les concentrations sanguines les plus élevées observées chez l'homme à une dose de 2,5 mg. Aucune induction des enzymes métabolisant les médicaments n'a été observée à la suite de l'administration multiple de frovatriptan à des rats ou en ajout à des hépatocytes humains *in vitro*. Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, il est peu vraisemblable que le frovatriptan modifie le métabolisme de médicaments concomitants métabolisés par ces mécanismes.

Contraceptifs oraux : L'analyse rétrospective des données pharmacocinétiques obtenues sur les femmes dans toutes les études a indiqué que la C_{max} moyenne et l'ASC du frovatriptan sont 30 % plus élevées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux comparativement à celles ne prenant pas de contraceptifs oraux. L'effet de FROVA^{MD} sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été étudié.

Ergotamine et dérivés de l'ergot : L'ASC et la C_{max} du frovatriptan (2 x dose de 2,5 mg) ont diminué d'environ 25 % à la suite de son administration conjointe avec du tartrate d'ergotamine.

Des réactions angiospastiques prolongées ont été liées à l'emploi des dérivés de l'ergot de seigle. Compte tenu du risque théorique d'interaction pharmacodynamique, il est déconseillé de prendre des agents contenant de l'ergotamine ou une substance apparentée (comme la dihydroergotamine ou le méthysergide) et FROVA^{MD} à moins de 24 heures d'intervalle l'un de l'autre (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

Des cas de syndrome sérotoninergique mettant en danger la vie du malade ont été signalés au cours de l'administration concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans (voir la section **MISES EN GARDE**).

Propranolol : Le propranolol a augmenté l'ASC du frovatriptan à 2,5 mg de 60 % chez les hommes et de 29 % chez les femmes. La C_{max} du frovatriptan a été augmentée de 23 % chez les hommes et de 16 % chez les femmes en présence de propranolol. Le t_{max} de même que la demi-vie du frovatriptan, bien que légèrement plus longue chez les femmes, n'ont pas été modifiés par l'administration concomitante de propranolol.

Moclobémide : Le profil pharmacocinétique du frovatriptan n'a pas été modifié quand une dose unique de frovatriptan à 2,5 mg a été administrée par voie orale à des femmes en bonne santé recevant la moclobémide, inhibiteur de la MAO-A, à une dose de 150 mg b.i.d. par voie orale pendant huit jours.

Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ : L'administration de FROVA^{MD} avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ n'a pas été évaluée chez les patients migraineux. Comme leurs effets angiospastiques peuvent être additifs, il est déconseillé de prendre FROVA^{MD} conjointement à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ à moins de 24 heures d'intervalle les uns des autres (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Épreuves de laboratoire : FROVA^{MD} ne semble pas interférer avec les épreuves de laboratoire clinique couramment employées. Aucune épreuve de laboratoire spécifique n'est recommandée pour la surveillance des patients avant et/ou après le traitement par FROVA^{MD}.

Renseignements à fournir au patient : Les médecins doivent informer leurs patients de lire le dépliant de renseignements destinés aux patients avant de prendre FROVA^{MD}. Voir la section

intitulée **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** comprise dans la monographie du produit.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des accidents cardiaques graves, parfois mortels, sont survenus après l'emploi d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces accidents, extrêmement rares, se sont produits principalement chez des patients qui présentaient des facteurs de risque prédictifs d'une coronaropathie. Parmi les accidents rapportés, mentionnons l'angiospasme coronarien, l'ischémie passagère du myocarde, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Incidence au cours des études cliniques comparatives : Parmi 1554 patients traités par FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) dans le cadre de quatre études comparatives (avec placebo) (études 1, 3, 4 et 5 dans le Tableau 1), seulement 1 % (16) des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables survenus durant le traitement. Lors d'une étude ouverte de longue durée pendant laquelle les patients étaient autorisés à traiter de multiples crises migraineuses par FROVA^{MD} pendant une période allant jusqu'à un an, 5 % (26/496) des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables survenus durant le traitement.

Au cours des quatre études comparatives (avec placebo), les effets indésirables survenus durant le traitement qui se sont manifestés le plus fréquemment à la suite de l'administration du

frovatriptan à 2,5 mg (c.-à-d. chez au moins 1 % des patients) et dont l'incidence était 1 % ou plus supérieure à celle observée chez les sujets qui recevaient le placebo, étaient les suivants : étourdissements, paresthésie, céphalées, sécheresse de la bouche, fatigue, bouffées congestives, sensation d'avoir chaud ou froid, douleur thoracique, dyspepsie, dysesthésie, serrement de la gorge et douleur osseuse.

Le Tableau 2 dresse la liste des effets indésirables survenus durant le traitement signalés dans les 48 heures suivant l'administration du médicament qui sont associés à l'utilisation du frovatriptan à 2,5 mg et dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 % et 1 % supérieure à celle observée chez les sujets qui recevaient le placebo, dans la première crise lors de quatre études comparatives (avec placebo) (études 1, 3, 4 et 5 dans le Tableau 1). Ces études portaient sur 2392 patients (1554 traités par le frovatriptan à 2,5 mg et 838 par le placebo). Les effets énumérés reflètent l'expérience acquise dans les conditions étroitement surveillées des études cliniques dans une population de patients hautement sélectionnés. Dans la pratique clinique courante ou dans d'autres études cliniques, ces valeurs de l'incidence peuvent ne pas s'appliquer, étant donné que les conditions d'utilisation, le comportement en matière de rapports et les types de patients traités peuvent différer grandement.

Tableau 2

Effets indésirables survenus durant le traitement (Incidence de $\geq 1\%$ et 1% supérieure à celle du placebo) des patients dans quatre études comparatives (avec placebo) sur la migraine

Effets indésirables	Frovatriptan à 2,5 mg (n = 1554)	Frovatriptan à 5 mg (n = 99)	Placebo (n = 838)
<i>Symptômes éventuellement d'origine cardiaque</i>			
Douleur thoracique	2 %	3 %	1 %
Serrement de la gorge	2 %	1 %	0 %
<i>Système nerveux central et périphérique</i>			
Étourdissements	8 %	AI	5 %
Céphalées	4 %	AI	3 %
Paresthésie	4 %	AI	2 %
Hypertonie	AI	4 %	0 %
<i>Troubles de l'appareil digestif</i>			
Sécheresse de la bouche	3 %	AI	1 %
Dyspepsie	2 %	3 %	1 %
<i>Organisme dans son ensemble – troubles généraux</i>			
Fatigue	5 %	4 %	2 %
Asthénie	AI	4 %	1 %
Sensation d'avoir chaud ou froid*	3 % AI	AI 2 %	2 % 1 %
Frissons intenses	1 %	AI	0 %
Dysesthésie			
<i>Troubles de l'appareil respiratoire</i>			
Rhinite	AI	3 %	1 %
<i>Troubles psychiatriques</i>			
Euphorie	AI	2 %	0 %
<i>Appareil locomoteur</i>			
Douleur osseuse	3 %	AI	2 %
<i>Appareil vasculaire</i>			
Bouffées congestives	4 %	AI	2 %

*Le terme « sensation » regroupe tous les descriptifs suivants : douleur, malaise, sensation de pression et de constriction, engourdissements et picotements.

AI : Aucune incidence $\geq 1\%$ et 1% supérieure à celle du placebo.

FROVA^{MD} est généralement bien toléré. L'incidence des effets indésirables au cours des études cliniques n'a pas augmenté quand jusqu'à deux doses ont été administrées en moins de 24 heures. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés, et passagers. L'incidence des effets indésirables au cours de quatre études cliniques comparatives (avec placebo) n'a pas été modifiée par le sexe et l'âge des patients ou l'emploi de médicaments concomitants couramment utilisés par les patients migraineux. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet de la race sur l'incidence des effets indésirables.

Autres effets indésirables observés en association avec l'administration de FROVA^{MD} :

L'incidence des effets indésirables signalés moins souvent lors des études comparatives (avec placebo) est présentée dans les paragraphes qui suivent. Le calcul de l'incidence de chaque effet indésirable est égal au nombre de patients qui déclarent l'effet au moins une fois divisé par le nombre de participants qui utilisent FROVA^{MD}. Tous les effets indésirables déclarés dans les 48 heures suivant l'administration du médicament dans la première crise dans quatre études comparatives (avec placebo) menés auprès de 2392 patients (1554 frovatriptan à 2,5 mg et 838 placebo) sont inclus, sauf ceux qui figurent déjà au Tableau 2, ceux qui sont trop généraux pour avoir une valeur informative, ceux qu'on ne peut lier à l'emploi du médicament de façon certaine et ceux qui surviennent à la même incidence ou à une incidence plus grande que dans le groupe placebo. Les effets sont énumérés ci-dessous par structure organique et par ordre décroissant au moyen des définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux qui

ont touché au moins un patient sur 100, les effets peu fréquents ont touché un patient par tranche de 100 à 1000, et les effets rares sont survenus chez moins de un patient sur 1000.

Système nerveux central et périphérique : Fréquents : dysesthésie et hypoesthésie. Peu fréquents : tremblement, hyperesthésie, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires, vertiges, ataxie, anomalie de la démarche et trouble de l'élocution. Rares : hypertonie, hypotonie, réflexes anormaux et paralysie de la langue.

Appareil digestif : Fréquents : vomissements, douleur abdominale et diarrhée. Peu fréquents : dysphagie, flatulence, constipation, anorexie, spasme de l'œsophage et augmentation de la salivation. Rares : changement des habitudes intestinales, chéilite, éructation, reflux gastro-oesophagien, hoquet, ulcère gastroduodéal, douleur des glandes salivaires, stomatites et mal de dent.

Organisme dans son ensemble : Fréquent : douleur. Peu fréquents : asthénie, frissons intenses, fièvre, bouffées congestives et malaise. Rares : sensation de relâchement, douleur dans les jambes et œdème buccal.

Troubles psychiatriques : Fréquents : insomnie et anxiété. Peu fréquents : confusion, nervosité, agitation, euphorie, altération de la concentration, dépression, labilité émotionnelle, amnésie, anomalie de la pensée et dépersonnalisation. Rares : aggravation de la dépression, rêves anormaux et trouble de la personnalité.

Appareil locomoteur : Peu fréquents : myalgie, douleur dorsale, arthralgie, arthrose, crampes dans les jambes et faiblesse musculaire.

Appareil respiratoire : Fréquents : sinusite et rhinite. Peu fréquents : pharyngite, dyspnée, hyperventilation et laryngite.

Troubles de la vision : Fréquent : vision anormale. Peu fréquents : douleur oculaire, conjonctivite et larmolement anormal.

Peau et annexes cutanées : Fréquent : augmentation de la transpiration. Peu fréquents : prurit et éruption bulleuse.

Troubles vestibulaires et de l'ouïe : Fréquent : acouphène. Peu fréquents : douleur auriculaire et hyperacousie.

Fréquence et rythme cardiaques : Fréquent : palpitations. Peu fréquent : tachycardie. Rare : bradycardie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Peu fréquents : soif et déshydratation. Rares : hypocalcémie et hypoglycémie.

Organes des sens, autres troubles : Peu fréquent : altération du goût.

Troubles urinaires : Peu fréquents : pollakiurie et polyurie. Rares : nycturie, douleur rénale et urine anormale.

Troubles cardiovasculaires, généraux : Peu fréquent : anomalie du tracé ECG.

Troubles des plaquettes, de saignement et de la coagulation : Peu fréquent : épistaxis. Rare : purpura.

Système nerveux autonome : Rare : syncope.

Innocuité à long terme :

Lors d'une étude d'innocuité ouverte de longue durée, les effets indésirables qui sont survenus moins de 48 heures suivant l'administration du médicament, étaient similaires à ceux qui sont survenus au cours des études comparatives (avec placebo). Les effets indésirables qui sont survenus le plus fréquemment étaient les suivants : nausées, étourdissements, fatigue, somnolence, céphalée, dyspepsie, douleur osseuse, bouffées congestives et paresthésie.

Expérience de postcommercialisation avec le frovatriptan : De rares cas de manifestations cardiaques graves, entre autres, oppression thoracique et tachycardie, ont été signalés en association avec la prise de FROVA^{MD}. Des graves réactions de type allergiques, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées. Cependant, en raison de la nature non contrôlée des données en pharmacovigilance, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion

des cas signalés qui étaient réellement attribuables au frovatriptan ni d'évaluer de manière fiable les liens de causalité dans chacun des cas.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience directe de patient prenant une surdose de FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan). La dose maximale unique de frovatriptan administrée à des femmes et à des hommes migraineux a été de 40 mg (16 fois la dose clinique) et la dose maximale unique administrée à des hommes en bonne santé a été de 100 mg (40 fois la dose clinique) sans causer d'effets indésirables notables.

Comme pour les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, il n'existe pas d'antidote spécifique de frovatriptan. La demi-vie d'élimination du frovatriptan est de 26 heures, par conséquent, en cas de surdosage, un patient doit être surveillé étroitement pendant au moins 48 heures et recevoir tout traitement symptomatique nécessaire.

On ne connaît pas les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur la concentration sanguine du frovatriptan.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adultes :

La posologie recommandée de FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) est de un comprimé unique dosé à 2,5 mg par voie orale avec du liquide pour la migraine avec ou sans aura. FROVA^{MD} est

recommandé seulement pour le traitement aigu des crises migraineuses et ne doit pas servir au traitement prophylactique.

Si le mal de tête revient après le soulagement initial, une deuxième dose peut être prise, mais entre quatre et 24 heures après la première dose. La dose maximale par 24 heures est de deux comprimés (2 x 2,5 mg par jour).

Il n'existe aucune preuve qu'une deuxième dose de frovatriptan soit efficace chez les patients qui n'ont pas obtenu un soulagement de leur migraine après une première dose du médicament pour la même céphalée.

Étant donné l'absence de données cliniques, FROVA^{MD} est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh).

FROVA^{MD} est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension artérielle très élevée ou mal maîtrisée. Chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée maîtrisée, les patients doivent être traités avec prudence.

L'innocuité du traitement de plus de quatre crises migraineuses en moyenne sur une période de 30 jours n'a pas été établie.

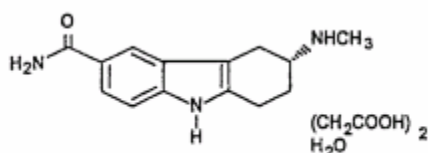
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : succinate de frovatriptan

Nom chimique : monohydrate de monosuccinate de (+) 3-méthylamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tétrahydrocarbazole

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₁₇N₃O.C₄H₆O₄.H₂O

Masse moléculaire : 379,4

Description : Le monohydrate de monosuccinate de frovatriptan est soluble dans l'eau, c.-à-d. que sa solubilité aqueuse est supérieure à 100 mg/mL à un pH de 3 ou plus. Son point de fusion varie de 165° à 172 °C. La valeur de pKa est de 9,93. Il n'est pas hygroscopique. Aucun signe de polymorphisme n'a été détecté.

Composition : Chaque comprimé FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan) pour administration orale contient 3,91 mg de succinate de frovatriptan, équivalant à une dose de 2,5 mg de frovatriptan. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : lactose NF, cellulose microcristalline NF, dioxyde de silice colloïdal NF, glycolate d'amidon sodique NF,

stéarate de magnésium NF, hydroxypropylméthylcellulose USP, polyéthylèneglycol 3000 USP, triacétine USP et pigment de dioxyde de titane USP.

Stabilité et recommandations en matière de conservation : Conserver à température ambiante contrôlée, 25 °C (77 °F), avec un écart permis de 15 -30°C (59°-86°F). Protéger de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Les comprimés FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan), contenant 2,5 mg de frovatriptan (base) sous forme de succinate, sont pelliculés, de forme ronde et de couleur blanche, sur lesquels sont imprimés en creux 2,5 sur un côté, et « E » sur l'autre. Ils sont vendus en plaquettes alvéolées de sept comprimés, une plaquette par boîte.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre les comprimés de FROVA^{MD} (succinate de frovatriptan). De plus, veuillez lire le dépliant chaque fois que vous renouvelez votre prescription, au cas où des modifications auraient été apportées. Notez bien que cette notice ne remplace en aucun cas une bonne discussion avec votre médecin. Vous et votre médecin devriez discuter de FROVA^{MD} lorsque vous commencerez à prendre le médicament et au cours de vos bilans de santé réguliers.

Qu'est-ce que FROVA^{MD} et pour quelles raisons est-il utilisé?

FROVA^{MD} est un médicament utilisé pour le traitement de crises migraineuses chez les adultes. FROVA^{MD} ne devrait pas être utilisé de façon continue pour prévenir vos crises de migraine ou en réduire la fréquence. Il fait partie d'une classe de médicaments appelée agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques. Il ne devrait être pris qu'en cas de migraine. Vous ne devez pas utiliser FROVA^{MD} pour traiter des maux de tête qui pourraient être causés par d'autres affections.

Les comprimés de FROVA^{MD} ne peuvent être obtenus que sur ordonnance d'un médecin.

Veillez discuter de tous vos symptômes avec votre médecin. Ce dernier déterminera ensuite si vous souffrez de migraines et si FROVA^{MD} est indiqué pour vous.

Vous trouverez plus de renseignements au sujet des migraines à la fin du présent dépliant.

Comment devriez-vous prendre FROVA^{MD}?

En cas de migraine, prendre un comprimé de FROVA^{MD} avec du liquide. Si le mal de tête revient après la dose initiale, vous pouvez prendre une deuxième dose. Cependant, vous devez attendre au moins quatre heures après la première dose. Si le premier comprimé ne soulage pas votre mal de tête, ne prenez pas le deuxième comprimé pour la même crise migraineuse avant d'avoir d'abord consulté votre médecin. La dose maximale par 24 heures est de deux comprimés (2 x 2,5 mg) par jour.

Si votre état se détériore, consultez un médecin.

Qui devrait éviter de prendre FROVA^{MD}?

Ne prenez pas FROVA^{MD} si :

- vous faites de la haute pression et que votre pression est mal maîtrisée;
- vous êtes atteint d'une maladie du coeur ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, un rythme cardiaque irrégulier ou que vous souffrez d'angine de poitrine;
- vous avez déjà souffert d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT);
- vous souffrez de troubles de la circulation sanguine ou du syndrome de Raynaud;
- vous présentez une réaction allergique au comprimé;
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie.

Puis-je prendre FROVA^{MD} avec d'autres médicaments?

Ne prenez pas FROVA^{MD} si :

- vous avez pris un autre médicament similaire (un agoniste des récepteurs sérotoninergiques) au cours des 24 dernières heures de traitement, p. ex., sumatriptan (Imitrex[®]), naratriptan (Amerge[®]), zolmitriptan (Zomig[®]), almotriptan (Axert[®]) ou rizatriptan (Maxalt^{MC}) à moins que votre médecin vous ait assuré qu'il n'y avait aucun danger à le faire.
- vous avez pris des médicaments contenant de l'ergotamine (Bellergal[®] - Spacetabs[®], Cafergot[®], Ergomar[®], Gravergol[®], Megral[®]) ou des médicaments apparentés à l'ergotamine comme la dihydroergotamine (dihydroergotamine (DHE), ou Migranal[®]) ou la méthysergide (Sansert[®]), au cours des 24 dernières heures, à moins que votre médecin vous ait assuré qu'il n'y avait aucun danger à le faire.

Ce que vous devriez mentionner à votre médecin avant et pendant votre traitement au FROVA^{MD}?

Veillez aviser votre médecin si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous avez des antécédents d'hypertension artérielle, de douleur à la poitrine, d'essoufflements, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie du cœur;
- vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque, notamment si
 - vous souffrez d'hypertension artérielle;
 - vous souffrez de diabète;

- votre taux de cholestérol est élevé;
- vous souffrez d'obésité;
- vous fumez;
- vous présentez des antécédents familiaux de maladie cardiaque;
- vous êtes une femme en postménopause;
- vous êtes un homme âgé de plus de 40 ans;
- vous prévoyez prendre des médicaments en vente libre, des produits naturels et ceux que vous prenez normalement pour la migraine.

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux;
- vous avez déjà eu des allergies à un médicament;
- vous souffrez d'arythmie;
- vous souffrez d'angine de poitrine;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes épileptique ou que vous avez des crises convulsives;
- vous ressentez un engourdissement d'un côté du corps lorsque vous souffrez de maux de tête
- vous souffrez de maux de tête différents de vos crises migraineuses habituelles
- vous faites usage de moyens contraceptifs inadéquats.

Avertissez votre médecin si :

- vous prenez du propranolol

- vous prenez des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) tels que Prozac (fluoxétine), Luvox (fluvoxamine), Paxil (paroxétine) et Zoloft (sertraline), ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) tels que la venlafaxine (EFFEXOR[®] XR), deux types de médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres troubles.

Ces médicaments peuvent modifier la façon d'agir de FROVA^{MD}, ou FROVA^{MD} peut modifier la façon d'agir de ces médicaments.

Utilisation pendant la grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous croyez que vous êtes enceinte, si vous tentez de devenir enceinte ou si vous utilisez une méthode de contraception inadéquate, ne prenez pas de FROVA^{MD}, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires possibles de FROVA^{MD}?

Comme tous les médicaments vendus sur ordonnance, FROVA^{MD} peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquemment associés à la prise de FROVA^{MD} sont les suivants :

- étourdissements;
- fatigue (lassitude);
- maux de tête (différents d'une migraine);
- paresthésie (sensation de picotements).

Si vous ressentez des étourdissements ou de la fatigue, soyez très prudent; ne conduisez pas de véhicules et ne faites pas fonctionner de machines.

Les effets secondaires suivants associés à la prise de FROVA^{MD}, quoique moins habituels, pourraient survenir : bouffées congestives (rougeur de la peau de courte durée), sensation de changements de température (le patient a chaud ou a froid), sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysesthésie (troubles de la perception tactile) et douleurs osseuses.

Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes susmentionnés, veuillez en aviser votre médecin lors de votre prochain rendez-vous.

Dans des cas très rares, les patients faisant usage de cette classe de médicaments souffrent de troubles cardiaques graves, d'accident vasculaire cérébral ou d'une élévation de la tension artérielle. Si vous ressentez une douleur, un serrement, une lourdeur ou une pression à la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire, communiquez avec votre médecin sans tarder. Veuillez également avertir votre médecin si vous ressentez des symptômes évocateurs d'une réaction allergique tels qu'une éruption cutanée ou des démangeaisons, ou si l'un ou l'autre des symptômes susmentionnés persistent ou s'aggravent.

Que dois-je faire si je prends trop de comprimés de FROVA^{MD}?

Si vous prenez plus que la dose recommandée par votre médecin, communiquez immédiatement avec ce dernier ou rendez-vous sans tarder au service des urgences de l'hôpital ou au centre antipoison le plus près, même si vous ne vous sentez pas malade.

Qu'est-ce qu'une migraine et en quoi diffère-t-elle des autres maux de tête?

La migraine se caractérise par une douleur pulsatile intense qui affecte souvent un côté de la tête. Elle est souvent accompagnée de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière et aux sons. La douleur et les symptômes occasionnés par la migraine peuvent être pires que la douleur et les symptômes associés à un mal de tête ordinaire. Les migraines durent généralement des heures ou plus encore.

Certaines personnes peuvent avoir des symptômes visuels avant l'arrivée du mal de tête, comme des scintillations ou des lignes ondulantes, que l'on appelle aura.

Seul votre médecin peut déterminer si votre mal de tête est en fait une migraine; il est donc important que vous lui fassiez part de tous vos symptômes.

Comment FROVA^{MD} agit-il lors d'une crise migraineuse?

On croit que la migraine est causée par une dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins dans la tête. FROVA^{MD} agit en rétrécissant les vaisseaux et en soulageant la douleur et les autres symptômes associés à la migraine.

Dans quelle forme pharmaceutique FROVA^{MD} est-il offert?

FROVA^{MD} est présenté sous forme de comprimés pelliculés ronds de couleur blanche sur lesquels sont imprimés en creux 2,5 sur un côté, et « E » sur l'autre. Les comprimés sont vendus en plaquettes alvéolées de sept comprimés, une plaquette par boîte.

Comment dois-je conserver mes comprimés de FROVA^{MD}?

Conservez vos comprimés dans leur emballage dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants; ils peuvent être nocifs pour les enfants. Conservez vos comprimés à une température comprise entre 15 °C (59 °F) et 30 °C (86 °F), à l'abri de l'humidité. Ne pas conserver ni utiliser les comprimés de FROVA^{MD} au-delà de la date de péremption imprimée au dos de l'emballage. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas les comprimés non utilisés.

Si une autre personne que vous prend accidentellement vos comprimés, elle doit consulter un médecin immédiatement.

Comment obtenir de plus amples renseignements?

Pour toute question concernant FROVA^{MD} ou la migraine, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

PHARMACOLOGIE

Études aux stades non cliniques :

Les études pharmacologiques aux stades non cliniques du frovatriptan ont examiné son activité principale de même que son activité générale (c.-à-d. son innocuité). L'activité vasoconstrictrice principale a été examinée dans le cadre de plusieurs études *in vitro* sur des artères d'humains et d'autres mammifères et chez le chat et le chien *in vivo*. La pharmacologie de l'innocuité a été examinée à l'aide de modèles *in vivo* qui comprenaient la souris, le chat et le chien.

Les études de l'activité principale montrent que le frovatriptan est un puissant vasoconstricteur des artères cérébrales isolées, de même qu'un vasoconstricteur puissant, quoique peu efficace, des artères coronaires isolées. En raison de son activité agoniste partielle apparente sur des artères coronaires isolées d'humains, le frovatriptan fait preuve de sélectivité fonctionnelle en faveur des artères cérébrales par rapport aux artères coronaires. Des essais sur cellules *in vitro* ont montré que le frovatriptan est un agoniste complet et puissant des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} recombinants chez l'humain et un agoniste partiel et modérément puissant des récepteurs 5-HT_{1F}. Contrairement au sumatriptan, le frovatriptan est un agoniste complet et modérément puissant des récepteurs 5-HT₇. Le métabolite de desméthyl du frovatriptan (SB 205555-A) a une affinité pour les sites de liaison des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F} et 5-HT₇ avec des valeurs de pKi d'environ 0,5 unité inférieures à celles pour le frovatriptan, tandis que le métabolite de N-acétyl desméthyl (SB 210199) n'a pas d'affinité notable pour ces sites.

Pour ce qui est des effets pharmacologiques généraux, le frovatriptan est un constricteur constant et puissant du réseau vasculaire carotidien chez le chat et chez le chien *in vivo*. Il est dépourvu d'effets comportementaux généraux prononcés ou liés à la dose chez la souris. Le frovatriptan atténue l'hyperalgie thermique induite par le carraghénane mais ne possède pas d'activité anti-nociceptive chez la souris.

L'administration de fortes doses de frovatriptan en bolus par voie i.v. ou intra-artérielle (artère coronaire) à des chiens (trois études) ou à des chats (une étude) anesthésiés, ne modifie pas de façon constante la pression sanguine systémique. Une légère baisse passagère a été évoquée chez le chat, tandis qu'une légère élévation passagère a été évoquée dans une étude chez le chien. Aux doses les plus élevées, la fréquence cardiaque s'est légèrement accélérée chez le chat, mais elle est restée inchangée dans deux études chez le chien. Des doses administrées par voie i.v. s'élevant jusqu'à 2 mg/kg n'ont eu aucun effet sur les paramètres ECG chez le chien. Une hyperpnée passagère a été notée durant et immédiatement après l'administration par voie i.v. dans une étude chez le chien. Le débit sanguin coronaire et la résistance vasculaire sont restés inchangés. Par conséquent, aucun effet indésirable sur la fonction cardiaque ou respiratoire n'a été observé à des fourchettes de doses administrées en bolus par voie i.v. substantiellement plus élevées que celles qui seront administrées en utilisation clinique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë et chronique :

Des études de toxicité réalisées chez le rat et la souris avec des doses uniques indiquent que le frovatriptan a une faible toxicité aiguë par voie orale avec une dose létale excédant 2000 mg/kg. Les études de toxicité menées avec le frovatriptan jusqu'à la dose maximale tolérée chez plusieurs espèces ne donnent aucune indication d'effets indésirables (notamment des effets mutagènes ou carcinogènes) susceptibles d'être pertinents en vue de l'utilisation clinique proposée du frovatriptan.

Chez le rongeur, des études réalisées chez la souris avec des doses répétées administrées par voie orale ont démontré un niveau sans effet nocif observé de 40 mg/kg/jour pendant 84 semaines, donnant une marge de sécurité de 140 à 400 fois établie en fonction de l'exposition humaine (ASC sanguine) au frovatriptan à la dose proposée de 2,5 mg (0,04 mg/kg). Les études menées chez le rat avec des doses répétées administrées par voie orale ont démontré un niveau sans effet nocif observé de 10 mg/kg/jour pendant 26 semaines donnant une marge de sécurité de 30 à 50 fois établie en fonction de l'exposition humaine (ASC sanguine) au frovatriptan à la dose proposée de 2,5 mg (0,04 mg/kg). Les effets qui ont été observés chez le rat comprennent la vasodilatation périphérique de même que des lésions histopathologiques rénales, surrénaliennes et thyroïdiennes. Ces effets, qui se sont manifestés seulement aux fortes doses, ne sont pas considérés comme pertinents chez l'homme à la dose clinique proposée.

Chez le chien, les études menées avec des doses répétées administrées par voie orale n'ont démontré aucun changement histopathologique attribuable à l'administration du frovatriptan à

des expositions sanguines jusqu'à 130 fois supérieures à celles prévues chez l'homme. Les niveaux de dose étaient limités par les effets pharmacologiques du frovatriptan sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. Aucun signe de toxicité oculaire n'a été noté lors des études par voie orale de longue durée à des expositions sanguines 50 à 130 fois plus élevées que celles prévues chez l'homme. La tachycardie, un mécanisme d'adaptation à la vasodilatation périphérique et une conséquence des effets pharmacologiques du frovatriptan, a été observée chez le chien, mais il n'est pas prévu qu'elle représente un problème aux niveaux de dose beaucoup plus faibles utilisés cliniquement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buchan P, Keywood C, Ward C. Pharmacokinetics of frovatriptan (VML 251.SB209509) in male and female subjects. *Headache* 1998; 13:177.
2. Buchan P, Keywood C, Ward C. Pharmacokinetics of frovatriptan (VML 251.SB209509) in male and female subjects. *European Journal of Neurology* 1998; 5:S58.
3. Goldstein J, Elkind A, Keywood C, Klapper J, Ryan R. A low-dose range finding study of frovatriptan: a potent selective 5-HT_[1B/1D] agonist for the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38:382.
4. Goldstein J, Elkind A, Keywood C, Klapper J, Ryan R. A low-dose range finding study of frovatriptan: a potent selective 5-HT_[1D] agonist for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1998; 18:53.
5. Goldstein J, Keywood C. A study of the efficacy and safety of low doses of frovatriptan (VML 251), a potent selective 5-HT_[1B/1D] agonist for the acute treatment of migraine. *European Journal of Neurology* 1998; 5:S46.
6. Keywood C. Effects of ascending doses of frovatriptan (VML 251) on the cardiovascular system of healthy volunteers. *Functional Neurology* 1998; 13:178.
7. Keywood C. The effects of ascending doses of oral frovatriptan (VML 251/SB209509), a potent selective 5-HT_[1B/1D] agonist for the acute treatment of migraine on the cardiovascular system of healthy male volunteers. *Headache* 1998; 38:388.

8. Ryan R and Keywood C. A preliminary study of frovatriptan (VML 251), a potent cerebroselective 5-hydroxytryptamine (5-HT)_[1B/1D] agonist for the acute treatment of migraine. *European Journal of Neurology* 1998; 5:S46.
9. Ryan R and Keywood C. A preliminary study of VML 251 (SB209509) a novel 5HT_[1B/1D] agonist for the treatment of acute migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:418.
10. Cole P, Rabasseda X. Frovatriptan: a selective type 1B/1D serotonin receptor agonist for the treatment of migraine headache. *Drugs Today (Barc)* 2002 Sept;38(9):615-29.
11. Goldstein J. Frovatriptan: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2003; Jan;4(1):83-93.
12. Rapoport AM. Frovatriptan: pharmacological differences and clinical results. *Curr Med Res Opin* 2001;17 Suppl 1:S68-70.
13. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol* 2002 Jul;59(7):1084-8.
14. Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S93-9.
15. Ryan R, Geraud G, Goldstein J, Cady R, Keywood C. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S84-92.
16. Rapoport A, Ryan R, Goldstein J, Keywood C. Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S74-83.
17. Buchan P, Wade A, Ward C, Oliver SD, Stewart AJ, Freestone S. Frovatriptan: a review of drug-drug interactions. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S63-73.

18. Buchan P, Keywood C, Wade A, Ward C. Clinical pharmacokinetics of frovatriptan. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S54-62.
19. Comer MB. Pharmacology of the selective 5-HT (1B/1D) agonist frovatriptan. *Headache* 2002 Apr;42 Suppl 2:S47-53.
20. Goldstein J, Keywood C. 251/96/14 Study Group. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache* 2002 Jan;42(1):41-8.