Migard

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIGARD 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de frovatriptan (sous forme de succinate monohydraté).
Excipient à effet notoire: environ 100 mg de lactose par comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé blanc pelliculé, rond, biconvexe, avec « m » imprimé sur une face et « 2.5 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.
MIGARD est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Le frovatriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début d'une crise de céphalée migraineuse, mais il est également efficace lorsqu'il est pris à un stade ultérieur. Le frovatriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Si un patient n'est pas soulagé après la première dose de frovatriptan, une seconde dose ne doit pas être prise lors de la même crise car aucun avantage n'a été démontré.

Le frovatriptan pourra être utilisé pour les crises de migraine ultérieures.

Adultes (de 18 à 65 ans)
La dose recommandée est de 2,5 mg de frovatriptan.

Si les symptômes de migraine réapparaissent après une amélioration initiale, une deuxième dose peut être prise, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux doses.

La dose journalière totale ne doit pas dépasser 5 mg.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du frovatriptan chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)
Les données chez les sujets de plus de 65 ans sous frovatriptan restent limitées. Par conséquent, son utilisation chez cette catégorie de patients n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale:
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique:
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation de frovatriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration
Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'infarctus du myocarde, pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (par exemple angor de Prinzmetal), pathologie vasculaire périphérique, patients présentant des symptômes de pathologie cardiaque ischémique et des signes cliniques compatibles avec une pathologie cardiaque ischémique.
- Hypertension artérielle modérée ou sévère, hypertension légère non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Administration concomitante de frovatriptan avec l'ergotamine ou des dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT_1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le frovatriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine.

Le frovatriptan n'est pas indiqué dans le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophthalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple AVC ou AIT).

La sécurité et l'efficacité du frovatriptan au cours de la phase d'aura, avant le début de la céphalée migraineuse, n'ont pas été établies.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT_1, le frovatriptan ne doit pas être administré aux patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque ischémique, y compris les gros fumeurs ou les patients utilisant des thérapies de substitution à base de nicotine, sans un bilan cardio-vasculaire préalable (voir rubrique 4.3). Une attention particulière doit être portée aux femmes ménopausées et aux hommes de plus de 40 ans présentant ces facteurs de risque.
Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardio-vasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardio-vasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT_1.

L'administration de frovatriptan peut être associée à des symptômes transitoires comprenant des douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression pouvant être intense et pouvant s'étendre au niveau de la gorge (voir rubrique 4.8).
Si la symptomatologie évoque une ischémie cardiaque, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de frovatriptan et des explorations appropriées devront être réalisées.

Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité, incluant des affections cutanées, un oedème de Quincke et de l'anaphylaxie (voir rubrique 4.8). En cas de réactions allergiques/d'hypersensibilité graves, le traitement par frovatriptan doit être immédiatement interrompu et ne peut plus être administré à nouveau.

Il est recommandé d'attendre 24 heures après administration de frovatriptan pour administrer un produit à base d'ergotamine. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine avant de donner du frovatriptan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'utilisation trop fréquente (utilisation répétée sur plusieurs jours consécutifs correspondant à une mauvaise utilisation du produit) la substance active peut s'accumuler, entraînant ainsi une augmentation des effets indésirables.

Une utilisation prolongée d'analgésiques destinés au traitement des céphalées risque de les rendre plus graves. Si cette situation est vécue ou suspectée, il convient de demander un avis médical ou d'arrêter le traitement. La possibilité de CAM (céphalées par abus de médicaments) doit être prise en considération dans le cas de patients qui souffrent de céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) la consommation régulière de médicaments contre les céphalées.
La dose recommandée de frovatriptan ne doit pas être dépassée.

Des effets indésirables pourraient apparaître plus fréquemment lors de la prise concomitante de triptans (5-HT-agonistes) et des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).

Ce médicament contient du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

CONTRE-INDICATION D'Utilisation concomitante

Ergotamine et dérivés de l'ergotamine (y compris le méthysergide) et autres agonistes des récepteurs 5-HT_1
Risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction artérielle coronaire par addition d'effets vasoconstricteurs en cas d'association au cours d'une même crise de migraine (voir rubrique 4.3).

Les effets peuvent être additifs. Il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après l'utilisation de médicaments contenant de l'ergotamine, avant l'administration du frovatriptan. Inversement, il est conseillé d'attendre 24 heures après l'utilisation du frovatriptan avant l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante non recommandée

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
Bien que le frovatriptan ne soit pas métabolisé par la MAO-A, un risque potentiel de syndrome sérotoninergique ou d'hypertension ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Utilisation concomitante nécessitant une mise en garde

Antidépresseurs sérotoninergiques sélectifs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
Risque potentiel d'hypertension artérielle, de vasoconstriction coronaire ou de syndrome sérotoninergique.
Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Méthylergométrine
Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Fluvoxamine
La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du cytochrome CYP1A2 et s'est avérée augmenter les taux sanguins de frovatriptan de 27-49%.

Contraceptifs oraux
Chez les femmes prenant une contraception orale, les concentrations de frovatriptan étaient 30% supérieures à celles retrouvées chez les femmes ne prenant pas de contraception orale. Une augmentation de l'incidence du profil d'effets indésirables n'a pas été rapportée.

Hypericum perforatum (Millepertuis) (voie orale)
Comme pour d'autres triptans, le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique peut être augmenté.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données ou alors ces données sont limitées sur l'utilisation de frovatriptan chez la femme enceinte. Des études sur animaux ont montré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu.
MIGARD n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception, à moins que cela ne soit clairement nécessaire.

Allaitement
On ne sait pas si frovatriptan/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Frovatriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration maximale dans le lait étant quatre fois supérieure aux taux sanguins.
Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.
MIGARD n'est pas recommandé pendant l'allaitement, si ce n'est en cas d'une évidente nécessité. Dans ce cas, il faudra observer un intervalle de 24 heures.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On n'a pas réalisé d'études quant aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.
La migraine ou le traitement par le frovatriptan peuvent induire de la somnolence. Il faut conseiller aux patients d'évaluer leur capacité d'accomplir des tâches complexes comme par exemple la conduite pendant une crise de migraine et après administration de frovatriptan.

4.8 Effets indésirables

Le frovatriptan a été administré à plus de 2 700 patients à la dose recommandée de 2,5 mg et les effets indésirables les plus fréquents (<10%) incluent vertiges, fatigue, paresthésies, céphalées et flush vasculaire. Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec le frovatriptan étaient transitoires, généralement légers à modérés et se résolvaient spontanément. Certains des symptômes rapportés comme effets indésirables peuvent être des symptômes associés à la migraine.

Le tableau ci-dessous énumère tous les effets indésirables considérés comme liés au traitement par le frovatriptan à la dose de 2,5 mg, et qui ont montré une incidence supérieure par rapport au placebo dans les 4 études contrôlées versus placebo. Ils sont énumérés par ordre d'incidence décroissante par système d'organe. Les effets indésirables recueillis après la commercialisation sont marqués d'un astérisque*.

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 < 1/1000	Fréquence indéterminée(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopa-thie	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensi-bilité* (incluant des affections cutanées, oedème de Quincke et anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydrata-tion	Hypoglycémie	
Affections psychiatriques		Anxiété, insomnie, état de confusion, nervosité, agitation, dépression, dépersonnali-sation	Rêves anormaux, troubles de la personnalité	
Affections du système nerveux	Etourdissements, paresthésies, céphalées, somnolence, dysesthésies, hypo-esthésie	Dysgueusie, tremblements, perturbation de l'attention, léthargie, hyperesthé-sies, sédation, vertiges, contractions musculaires involontaires	Amnésie, hypertonie, hypotonie, hyporéflexie, troubles du mouvement	
Affections oculaires	Perturbation de la vue	Douleur oculaire, irritation oculaire, photophobie	Héméralopie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes, douleur aux oreilles	Gêne otologique, troubles otologiques, prurit otologique, hyperacousie	

Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie	Bradycardie	Infarctus du myocarde*, Artériospas-me coronarien*
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Sensation de froid périphérique, hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Gorge serrée	Rhinite, sinusite, douleur pharyngolaryn-gée	Epistaxis, hoquet, hyperventilation, affection respiratoire, irritation de la gorge	
Affections gastro-intestinales	Nausée, sécheresse buccale, dyspepsie, douleur abdominale	Diarrhée, dysphagie, flatulence, gêne à l'estomac, gonflement abdominal	Constipation, éructation, reflux gastro-oesophagien, syndrome du côlon irritable, ampoules sur les lèvres, douleur aux lèvres, spasme oesophagien, ampoules sur les muqueuses orales, ulcère peptique, douleur des glandes salivaires, stomatite, douleur dentaire	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Hyperhidrose	Prurit	Erythème, piloérection, purpura, urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Raideur musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, douleur aux extrémités, douleur dorsale, arthralgies		
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie, polyurie	Nycturie, douleur rénale	
Affections des organes de reproduction et du sein			Poitrine douloureuse	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, gêne thoracique	Douleur thoracique, sensation de chaleur, intolérance à la température, douleur, asthénie, soif, lenteur, énergie accrue, malaise	Pyrexie	

Investigations			Augmentation de la bilirubinémie, diminution de la calcémie, résultats anormaux de l'analyse d'urine	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Morsure	

Dans deux études cliniques ouvertes à long terme, les effets secondaires observés n'étaient pas différents de ceux mentionnés ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES, Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be et au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue de Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, tél : (+33) 3 83 65 60 85/87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, tél. (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html.

4.9 Surdosage

Les données relatives au surdosage avec des comprimés de frovatriptan sont limitées. La dose orale unique maximale de frovatriptan administrée à des patients des deux sexes souffrant de migraine a été de 40 mg (soit 16 fois la dose clinique recommandée de 2,5 mg) et la dose unique maximale administrée à des sujets sains de sexe masculin, a été de 100 mg (soit 40 fois la dose clinique recommandée). Dans les deux cas, des effets indésirables autres que ceux mentionnés à la rubrique 4.8 n'ont pas été observés. Toutefois, un cas grave de vasospasme coronaire après mise sur le marché a été signalé suite à l'ingestion de 4 fois la dose recommandée de frovatriptan trois jours d'affilée, dans le cas d'un patient suivant un traitement prophylactique de la migraine basé sur un antidépresseur tricyclique. Le patient s'est rétabli.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le frovatriptan. La demi-vie d'élimination du frovatriptan est d'environ 26 heures (voir rubrique 5.2).

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

Traitement
En cas de surdosage avec le frovatriptan, le patient doit être mis sous surveillance pendant au moins 48 heures et un traitement symptomatique de soutien sera administré si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique agonistes sélectifs des récepteurs (5-HT_1)
Code ATC : N02CC07
Le frovatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT. Il présente une forte affinité pour les sites de liaison 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des dosages radioligands et présente des effets agonistes puissants sur les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} dans des biodosages fonctionnels. Il présente une importante sélectivité pour les récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$ et il n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_6, alpha-adrénergiques ou histaminergiques. Le frovatriptan n'a pas d'affinité significative pour les sites de liaison des benzodiazépines.

Le frovatriptan semble agir de manière sélective sur les artères intracrâniennes extracérébrales pour en inhiber la dilatation excessive lors de la crise de migraine. A des concentrations cliniques usuelles, le frovatriptan a induit une constriction des artères cérébrales humaines isolées, avec peu, voire pas d'effet sur les artères coronaires humaines isolées.

L'efficacité clinique du frovatriptan dans le traitement de la crise de migraine et de ses symptômes associés a été étudiée lors de trois études multicentriques contrôlées versus placebo. Dans ces études, le frovatriptan 2,5 mg a toujours été supérieur au placebo pour ce qui est de la réponse à la céphalée 2 heures et 4 heures après l'administration, ainsi que pour le délai de la première réponse. Le soulagement de la douleur (passage d'une céphalée d'intensité sévère à modérée à une céphalée d'intensité légère à absente) après 2 heures était de 37-46% avec le frovatriptan et de 21-27% avec le placebo.
La disparition complète de la douleur à 2 heures était de 9-14% avec le frovatriptan et de 2-3% avec le placebo. L'efficacité maximale du frovatriptan 2,5 mg est atteinte en 4 heures.
Dans une étude clinique comparant le frovatriptan 2,5 mg avec le sumatriptan 100 mg, l'efficacité du frovatriptan 2,5 mg a été légèrement inférieure à celle du sumatriptan 100 mg à 2 heures et à 4 heures. La fréquence des évènements indésirables a été légèrement inférieure avec le frovatriptan 2,5 mg par rapport au sumatriptan 100 mg. Aucune étude comparant le frovatriptan 2,5 mg au sumatriptan 50 mg n'a été réalisée.
Chez les personnes âgées en bonne santé, de faibles changements transitoires de la pression artérielle systolique (dans les valeurs normales) ont été observés chez certains sujets, suite à une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après l'administration à des sujets sains d'une dose orale unique de frovatriptan à 2,5 mg, la concentration moyenne maximale sanguine en frovatriptan (C_{max}), atteinte entre 2 et 4 heures, a été de 4,2 ng/ml chez les hommes et 7,0 ng/ml chez les femmes. La moyenne de l'aire sous courbe (AUC) a été de 42,9 et 94,0 ng.h/ml respectivement chez les hommes et les femmes.
La biodisponibilité orale a été de 22% chez les hommes et 30% chez les femmes. La pharmacocinétique du frovatriptan est semblable pour les sujets sains et pour les patients migraineux. On n'a observé chez les patients aucune différence de paramètres pharmacocinétiques pendant et entre des crises de migraine.

Le frovatriptan présente généralement une pharmacocinétique linéaire pour tout l'éventail posologique utilisé au cours des études cliniques (de 1 mg à 40 mg).

L'alimentation n'a aucun effet significatif sur la biodisponibilité du frovatriptan, mais allonge légèrement le t_{max} d'environ 1 heure.

Distribution
Le volume de distribution (à l'état d'équilibre) du frovatriptan, suite à l'administration intraveineuse de 0,8 mg, a été de 4,2 l/kg chez les hommes et de 3,0 l/kg chez les femmes.
La liaison du frovatriptan aux protéines plasmatiques est faible (environ 15%). La liaison réversible aux globules rouges au point d'équilibre est d'environ 60%, sans différence entre les hommes et les femmes. Le rapport sang:plasma était d'environ 2:1 à l'état d'équilibre.

Biotransformation
Suite à l'administration orale de 2,5 mg de frovatriptan radiomarqué à des sujets sains de sexe masculin, 32% de la dose a été retrouvée dans les urines, et 62% dans les matières fécales. Les composés radiomarqués excrétés dans les urines consistaient en du frovatriptan inchangé, en hydroxyl-frovatriptan, en N-acétyl-frovatriptan N-déméthylé, en N-acétyl-hydroxyl-frovatriptan N-déméthylé, et en frovatriptan N-deméthylé, avec d'autres métabolites de moindre importance. Le frovatriptan N-deméthylé présente une affinité environ 3 fois moindre pour les récepteurs 5-HT_1 que le frovatriptan. Le N-acétyl- frovatriptan N-démethylé a une activité négligeable sur les récepteurs 5-HT_1. L'activité des autres métabolites n'a pas été étudiée.
Les résultats des études *in vitro* ont montré que le CYP1A2 est la principale enzyme du cytochrome P450 impliquée dans le métabolisme du frovatriptan. Le frovatriptan n'inhibe ni n'induit *in vitro* le CYP1A2.
Le frovatriptan n'est pas un inhibiteur de la monoamine-oxydase humaine (MAO), ni des isoenzymes du cytochrome P450, et a donc un faible potentiel d'induction d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5). Le frovatriptan n'est pas un substrat des monoamine-oxydases (MAO).

Elimination
L'élimination du frovatriptan est biphasique avec une phase de distribution dominante entre 2 et 6 heures. La clairance systémique moyenne a été respectivement de 216 et de 132 ml/min chez les hommes et chez les femmes. La clairance rénale a atteint 38% (82 ml/min) de la clairance totale chez les hommes et 49% (65 ml/min) chez les femmes. La demi-vie d'élimination terminale est de l'ordre de 26 heures, indépendamment du sexe. Cependant, ce n'est qu'à partir de la 12ième heure que la phase terminale d'élimination
devient dominante.

Sexe
L'AUC et la C_{max} du frovatriptan sont plus faibles (approximativement de 50%) chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin. Cela est dû au moins en partie, à l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux. En se basant sur les données d'efficacité et de sécurité cliniques obtenues avec une dose de 2,5 mg de frovatriptan, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées
Chez les sujets âgés en bonne santé (de 65 à 77 ans), l'AUC est augmentée de 73% chez les sujets de sexe masculin et de 22% chez les sujets de sexe féminin, par rapport aux sujets jeunes (de 18 à 37 ans). Il n'y a pas de différence de t_{max} ou $t_{1/2}$ entre les deux types de population (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux
L'exposition systémique au frovatriptan ainsi que la demi-vie d'élimination n'est pas significativement différente chez les sujets de sexe masculin et de sexe féminin souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine 16-73 ml/min), par rapport à celle des sujets sains.

Insuffisants hépatiques
Suite à l'administration orale de frovatriptan à des sujets de sexe masculin et féminin entre 44 et 57 ans, souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Classes A et B ChildPugh), les concentrations sanguines moyennes en frovatriptan sont restées dans les
limites observées chez les personnes jeunes et âgées en bonne santé. Il n'y a pas d'expérience pharmacocinétique ou clinique du frovatriptan chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études de toxicité après administration unique et réitérée, des effets précliniques ont été observés uniquement à des taux d'exposition au-dessus du taux d'exposition maximal chez l'homme.

Des études classiques de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel génotoxique cliniquement significatif pour le frovatriptan. Le frovatriptan était foetotoxique chez des rats, mais chez des lapins, la foetotoxicité n'a été observée qu'à des doses toxiques pour la mère.

Le frovatriptan n'était pas potentiellement carcinogène dans des études classiques de carcinogénicité chez des rongeurs et dans des études sur des souris p53 (+/-) à des taux considérablement supérieurs à ceux escomptés chez les humains.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
Lactose anhydre
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Carboxylméthylamidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Opadry blanc :
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Lactose anhydre
Macrogol 3000
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 2, 3, 4, 6 et 12 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVDC//Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE239574

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 2002
Date de dernier renouvellement: 22 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2021
Date d'approbation : 06/2021