

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **FROVA^{MD}**

Comprimés de frovatriptan (sous forme de succinate de frovatriptan)

Comprimé, 2,5 mg, oral

Antimigraineux

Endo Pharmaceuticals Inc.
1400 Atwater Dr.
Malvern, PA, États-Unis, 19355

Importateur/Distributeur:
Laboratoires Paladin
100 boul. Alexis Nihon, Bureau 600
St-Laurent, H4M 2P2
Québec, Canada

Date d'approbation initiale :
03 septembre 2004

Date de révision :
13 février 2023

Version 1.0

Numéro de contrôle de la présentation : 267525

Frova^{MD} est une marque déposée de Ligand UK Development Limited utilisée sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Section	Date
Aucun	N/A

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicament-comportement.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
14.1	Études cliniques par indication.....	24
	Migraine avec ou sans aura	24
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FROVA (comprimés de frovatriptan) est indiqué pour le traitement aigu des crises migraineuses, avec ou sans aura, chez l'adulte.

FROVA ne doit pas servir au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement de migraines hémiplégiques, ophtalmoplégiques ou basilaires (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'innocuité et l'efficacité de FROVA n'ont pas été établies dans le traitement de l'algie vasculaire de la face, qui se manifeste plutôt chez une population plus âgée, principalement chez les hommes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Étant donné que la migraine se manifeste rarement chez les personnes âgées, l'expérience clinique acquise avec FROVA est limitée chez ces patients. Le peu de données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent supposer que l'utilisation de FROVA au sein de la population gériatrique pourrait entraîner de légères différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

FROVA est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de syndromes ischémiques cardiaques comme l'angine de poitrine de tout type (p.ex. : angine d'effort stable et formes vasospastiques comme l'angine de Prinzmetal, tous les types d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique);
- Chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de valvulopathie ou d'arythmies cardiaques (en particulier la tachycardie);
- Chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de syndromes vasculaires cérébraux (p.ex. : accident vasculaire cérébral (AVC) de tout type et accident

ischémique transitoire);

- Chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de syndromes vasculaires périphériques (p.ex. : ischémie intestinale et syndrome de Raynaud);
- Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente importante (p. ex., maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale);
- Chez les patients atteints d'hypertension artérielle grave ou non contrôlée étant donné que FROVA peut occasionner une élévation de la tension artérielle;
- Chez les patients ayant une migraine hémiplésique, ophthalmoplégique ou basilaire;
- Dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent l'emploi d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁, ou d'un agent dérivé de l'ergot, telle la dihydroergotamine;
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) en raison de l'absence de données sur cette population.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- FROVA est recommandé seulement pour le traitement aigu des crises migraineuses et ne doit pas servir de traitement prophylactique.
- FROVA doit être administré avec prudence aux patients présentant des maladies qui peuvent modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- L'innocuité du traitement de plus de 4 crises migraineuses en moyenne sur une période de 30 jours n'a pas été établie.
- Chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée, les patients doivent être traités avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Effets sur la pression artérielle](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Général

La posologie recommandée de FROVA est d'un seul comprimé pour la migraine avec ou sans aura.

La dose quotidienne maximale est de deux comprimés (2 x 2,5 mg par jour).

Si le mal de tête revient après un premier soulagement, une deuxième dose peut être prise entre 4 et 24 heures après la dose initiale.

Pour une crise donnée, si un patient ne répond pas à la première dose de FROVA, le diagnostic de la migraine doit être reconsidéré avant l'administration d'une deuxième dose. 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Évènements cérébrovasculaires et mortalité associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁](#)).

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Bien que des changements dans la pharmacocinétique de FROVA aient été observés chez des personnes âgées durant les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

FROVA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (stade C de Child-Pugh) en raison de l'absence de données dans cette population (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Il est recommandé de prendre FROVA par voie orale avec du liquide.

Les patients doivent être avisés de lire les Renseignements sur le médicament pour le patient avant de prendre FROVA.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune expérience directe de patients ayant subi une surdose de FROVA. 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, le patient doit être surveillé étroitement pendant au moins 48 heures et recevoir tout traitement symptomatique nécessaire.

Les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur la concentration sanguine du frovatriptan ne sont pas connus.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 2,5 mg (sous forme de 3,91 mg de succinate de frovatriptan)	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol 3000, stéarate de magnésium, triacétine

Les comprimés de FROVA sont pelliculés, de forme ronde et de couleur blanche, sur lesquels sont gravés «2.5» sur un côté, et « E » sur l'autre.

Les comprimés de FROVA sont disponibles en plaquettes alvéolées de sept comprimés, une plaquette par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FROVA ne doit être administré que lorsqu'un diagnostic clair de migraine a été établi.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

De l'inconfort à la poitrine, au cou, à la gorge et à la mâchoire (incluant de la douleur, de la pression et une sensation de lourdeur et de serrement) ont été signalés après le traitement par FROVA. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer un vasospasme coronarien artériel, les patients présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'angine après l'administration, doivent être évalués pour dépister la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angine de Prinzmetal avant d'administrer des doses supplémentaires, et ils doivent être surveillés par ECG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, les patients présentant 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, doivent être évalués pour dépister une éventuelle athérosclérose ou prédisposition à des réactions angiospastiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réactions angiospastiques non coronariennes : Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer des réactions angiospastiques autres que coronariennes. 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.

Accidents cardiaques et mortalité 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. L'administration de FROVA doit être interrompue en cas de tout évènement cardiaque.

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus ou d'autres évènements cardiaques indésirables : FROVA a été associé à des douleurs thoraciques et/ou cervicales et à une sensation d'oppression passagère 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 de vasospasme coronarien artériel ou d'ischémie myocardique. De rares cas de évènements coronariens ou d'arythmies graves sont survenues à la suite de l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, et par conséquent, pourraient aussi se manifester avec FROVA.

Étant donné le risque de vasospasme coronarien artériel associé à cette classe de composés (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}), FROVA est contre-indiqué chez les patients qui ont une coronaropathie ischémique ou vasospastique documentée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il est fortement déconseillé d'administrer les agonistes des récepteurs 5-HT₁ (y compris FROVA) à des patients chez qui la présence de coronaropathie non diagnostiquée est suspectée en raison de la présence de certains facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'obésité, le diabète, de lourds antécédents familiaux de coronaropathie, la ménopause chirurgicale ou naturelle, être un 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 au vasospasme coronarien artériel 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 de vasospasme coronarien artériel ou d'ischémie myocardique, FROVA ne doit pas être administré (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il se peut toutefois que ces évaluations ne permettent pas de dépister tous les patients ayant une maladie cardiaque, et, quoique très rarement, des évènements cardiaques graves comme l'infarctus du myocarde ou l'ischémie coronarienne sont survenus chez des patients 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 cardiovasculaire sont satisfaisants, il est fortement recommandé d'administrer la première dose de FROVA 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 auparavant. Comme l'ischémie cardiaque peut survenir de façon asymptomatique, il faut envisager la réalisation d'un ECG immédiatement après la

première administration de FROVA chez un patient présentant des facteurs de risque. Toutefois, l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires lors de l'administration de la première dose n'exclut pas la possibilité que de tels effets surviennent lors des prises subséquentes.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après la prise de FROVA, un ECG doit être réalisé afin de déceler tout changement de genre ischémique.

Il est recommandé que les patients qui emploient FROVA depuis longtemps et de façon intermittente et qui présentent ou auraient acquis des facteurs de risque coronariens comme ceux décrits ci-dessus se prêtent périodiquement à l'évaluation de leur fonction cardiovasculaire tant qu'ils ont recours à FROVA.

La démarche systématique décrite ci-dessus vise à réduire le risque qu'un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé involontairement à FROVA.

Effets sur la pression artérielle : De rares cas d'élévation notable de la pression 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, des élévations statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique ont été observées 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 significatives du point de vue clinique. FROVA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère ou non contrôlée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients ayant une hypertension contrôlée, FROVA doit être administré avec prudence, étant donné que des élévations passagères de la pression artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez une faible proportion de patients.

Pharmacodynamie cardiovasculaire des agonistes aux récepteurs 5-HT₁ : Chez des sujets (n = 10) ayant une coronaropathie suspectée et qui ont été soumis à une angiographie, 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 pression artérielle aortique, une élévation de 18 % de la pression 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 pression artérielle ont été notées chez trois sujets (dont deux qui ont souffert également de douleur ou d'inconfort 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 positrons pendant qu'ils recevaient une dose de 1,5 mg par voie sous-cutanée en l'absence de migraine. 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 %) ont été observées. 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. 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être avisés de ne pas conduire ou opérer un véhicule motorisé ou une machine dangereuse jusqu'à ce que l'effet de frovatriptan soit connu. FROVA peut causer des étourdissements. La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

Dépendance/tolérance

Bien que le risque d'abus de FROVA 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. En tant que classe de médicaments, les agonistes des récepteurs 5-HT₁ n'ont jamais été associés à de la toxicomanie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme il n'y a pas de données cliniques ou pharmacocinétiques sur FROVA chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave, le médicament est contre-indiqué dans cette population (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). FROVA peut être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Immunitaire

Hypersensibilité : De rares cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) sont survenues chez des patients recevant des agonistes des récepteurs 5-HT₁, incluant FROVA. De telles réactions peuvent mettre la vie du patient en danger ou lui être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments 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 croisées, FROVA ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de réactions allergiques ou d'hypersensibilité sérieuses, le traitement au frovatriptan doit être interrompu immédiatement et ne devrait jamais être administré de nouveau.

Neurologique

Évènements cérébrovasculaires et mortalité associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁ :

Des hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des AVC et autres évènements cérébrovasculaires, dont certains ont causé la mort, ont été signalés chez des

patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans un certain nombre de cas, il semble possible que l'évènement ait précédé la prise du médicament et que celui-ci ait été administré en croyant que les symptômes ressentis découlaient d'une migraine, alors que ce n'était pas le cas.

Avant de traiter une migraine par FROVA chez un patient qui n'a pas reçu de diagnostic de migraine ou 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. Si le patient ne répond pas à la première dose, le diagnostic doit être remis en question avant l'administration de la seconde dose. Il convient toutefois de souligner que les patients souffrant de migraines peuvent présenter un plus grand risque de certains évènements cérébrovasculaires, tels les AVC, les hémorragies et les accidents ischémiques transitoires.

Céphalée par surconsommation de médicaments : La surconsommation de médicaments contre les crises migraineuses aiguës a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalée par surconsommation de médicaments, CSM) chez des patients sensibles. L'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

Troubles neurologiques : Il convient d'exclure les autres troubles neurologiques potentiellement graves pouvant être en cause avant d'administrer un antimigraineux à un patient qui n'a pas reçu de diagnostic de migraine ou qui éprouve une céphalée atypique pour lui. 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 ont été rapportés. Chez le patient dont le diagnostic est récent ou qui présente des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être remis en question en l'absence de réponse à la première dose de FROVA.

Convulsions : La prudence est de mise lorsque FROVA est administré à un patient ayant des antécédents de crises épileptiques ou qui présente des lésions structurelles du cerveau qui abaissent le seuil convulsif.

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection susceptible de menacer le pronostic vital qui a été signalée lors de l'utilisation du frovatriptan, y compris avec FROVA, en particulier lors d'une utilisation avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. : tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. : anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des symptômes suivants est observé chez un patient traité par au moins un agent sérotoninergique :

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie

- hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible

Si un traitement concomitant par FROVA et d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiable, une surveillance étroite du patient est indiquée, en particulier au moment de l'instauration du traitement et d'une augmentation de la dose. Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager l'arrêt des médicaments sérotoninergiques.

Ophthalmologique

Liaison aux tissus contenant de la mélanine : 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 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie particulière, Liaison aux tissus riches en mélanine](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Des études non cliniques menées chez des rats mâles et femelles ont révélé une augmentation du nombre de femelles qui se sont accouplées le premier jour de l'appariement comparativement aux animaux témoins, un prolongement du cycle estral, une diminution dans le nombre moyen de corps jaunes résultant en une baisse du nombre de fœtus vivants par portée. Cette observation suggère une inhibition partielle de l'ovulation. Aucun autre effet sur la fertilité n'a été observé (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Des études non cliniques menées chez des rats gravides à des doses plus élevées que la DMRH ont révélé des augmentations liées à la dose de l'incidence à la fois des portées et du nombre total de fœtus présentant un syndrome d'effets connexes sur un organe particulier chez l'embryon en développement dans tous les groupes traités, ce qui correspond à un léger délai de la maturation fœtale. Bien que non statistiquement significatives comparativement aux témoins, 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. Aucun signe de ce dernier effet n'a été observé à la plus faible dose étudiée. Lorsque des lapines gestantes ont été traitées pendant l'organogénèse, aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Aucune épreuve de laboratoire spécifique n'est recommandée pour la surveillance des patients avant et/ou après le traitement par FROVA.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate portant sur des femmes enceintes n'a été réalisée. Lors des études animales, de la toxicité développementale (mortalité embryofœtale, anomalies fœtales et diminution de la croissance embryofœtale) a été observée chez des ratte gestantes ayant reçues des doses plus élevées de frovatriptan que les doses utilisées pendant les études cliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

FROVA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages pour la mère et son fœtus l'emportent sur les risques.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le frovatriptan est excrété dans le lait maternel humain. Frovatriptan et/ou ses métabolites passent dans le lait des rates allaitantes avec une concentration maximale quatre fois plus élevée que celle observée dans le sang. Par conséquent, la prudence est de mise lorsque l'administration de FROVA à une femme qui allaite est envisagée.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Étant donné que la migraine se manifeste rarement chez les personnes âgées, l'expérience clinique acquise avec FROVA est limitée chez ces patients.

Le peu d'expérience ainsi que les résultats cliniques limités suggèrent que l'utilisation de FROVA chez les personnes âgées est associée à des différences dans la pharmacocinétique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des 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. Les accidents rapportés comptent entre autres le vasospasme coronarien artériel, l'ischémie passagère du myocarde, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Parmi plus de 3 000 patients migraineux qui ont participé aux études cliniques sur FROVA avant sa mise en marché, aucun décès ni évènements cardiaques graves liés à la prise de FROVA n'a été signalé.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Parmi les 1 554 patients traités par FROVA dans le cadre de quatre études cliniques contrôlées par placebo (études 1, 3, 4 et 5 dans le Tableau 2), seulement 1 % (16) des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables survenus durant le traitement.

Le Tableau 2 dresse la liste des effets indésirables signalés dans les 48 heures suivant l'administration du médicament qui sont associés à l'utilisation du frovatriptan 2,5 mg et dont l'incidence était égale ou supérieure à 1 % et de 1 % supérieure à celle observée chez les sujets qui recevaient le placebo, lors de la première crise dans les quatre études contrôlées par placebo.

FROVA est généralement bien toléré. L'incidence des effets indésirables au cours des études cliniques n'a pas augmenté lorsque deux doses au plus 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 des quatre études cliniques contrôlées par placebo n'a pas été modifiée par le sexe, 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.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus durant le traitement (Incidence de ≥ 1 % et de 1 % supérieure à celle du placebo) des patients dans quatre études contrôlées par placebo sur la migraine

	Frovatriptan 2,5 mg n = 1554 (%)	Frovatriptan 5 mg n = 99 (%)	Placebo n = 838 (%)
Affections cardiaques			
Douleur thoracique	2	3	1
Serrement de la gorge	2	1	0
Affections gastro-intestinales			
Sécheresse de la bouche	3	AI	1
Dyspepsie	2	3	1
Troubles généraux			
Fatigue	5	4	2

	Frovatriptan 2,5 mg n = 1554 (%)	Frovatriptan 5 mg n = 99 (%)	Placebo n = 838 (%)
Asthénie	AI	4	1
Sensation d'avoir chaud ou froid*	3	AI	2
Frissons intenses	AI	2	1
Dysesthésie	1	AI	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur osseuse	3	AI	2
Affections du système nerveux			
Étourdissements	8	AI	5
Maux de tête	4	AI	3
Paresthésie	4	AI	2
Hypertonie	AI	4	0
Troubles psychiatriques			
Euphorie	AI	2	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Rhinite	AI	3	1
Affections vasculaires			
Bouffées vasomotrices	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.

Autres effets indésirables fréquemment observés en association avec l'administration de FROVA

L'incidence d'autres effets indésirables signalés (fréquents, 1/100 de patients minimum) lors des études contrôlées par placebo est présentée dans la liste qui suit. 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 ont pris FROVA. Tous les effets indésirables déclarés dans les 48 heures suivant l'administration du médicament pendant la première crise dans les quatre études contrôlées 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 dans le groupe placebo. Les effets sont énumérés ci-dessous par classe de système et par ordre décroissant d'incidence.

Affections cardiaques : palpitation

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Affections oculaires : vision anormale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: douleur

Affections gastro-intestinales : vomissements, douleur abdominale, diarrhée

Affections du système nerveux : hypoesthésie

Affections psychiatriques : insomnie, anxiété

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : sinusite, rhinite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : augmentation de la transpiration

Innocuité à long terme

Lors d'une étude ouverte de longue durée pendant laquelle les patients étaient autorisés à traiter de multiples crises migraineuses par FROVA 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.

Les effets indésirables qui sont survenus moins de 48 heures suivant l'administration du médicament lors de cette étude de longue durée étaient similaires à ceux qui sont survenus au cours des études contrôlées par placebo. Les effets indésirables qui sont survenus le plus fréquemment étaient les suivants : nausées, étourdissements, fatigue, somnolence, maux de tête, dyspepsie, douleur osseuse, bouffées vasomotrices et paresthésie.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

L'incidence d'autres effets indésirables signalés peu fréquemment (entre 1/1000 et 1/100 de patients) et rarement (moins de 1/1000 de patients) lors des études contrôlées par placebo est présentée dans la liste qui suit. Tous les effets indésirables déclarés dans les 48 heures suivant l'administration du médicament pendant la première crise dans les quatre études contrôlées par 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 dans le groupe placebo. Les effets sont énumérés ci-dessous par classe de système et par ordre décroissant d'incidence.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquent : épistaxis; Rare : purpura

Affections cardiaques : Peu fréquents : tachycardie, anomalie du tracé ECG; Rare : bradycardie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquents : douleur auriculaire, hyperacousie

Affections oculaires : Peu fréquents : douleur oculaire, conjonctivite, larmoiement anormal

Affections gastro-intestinales : Peu fréquents : dysphagie, flatulence, constipation, anorexie, spasme de l'œsophage, augmentation de la salivation, altération du goût; Rares : changement des habitudes intestinales, chéilite, éructation, reflux gastro-oesophagien, hoquet, ulcère gastroduodéal, douleur des glandes salivaires, stomatites, mal de dent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquents : asthénie, frissons intenses, fièvre, bouffées de chaleur, malaise; Rares : sensation de relâchement, douleur dans les jambes, œdème buccal

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquents : soif, déshydratation; Rares : hypocalcémie, hypoglycémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Peu fréquents : myalgie, douleur dorsale, arthralgie, arthrose, crampes dans les jambes, faiblesse musculaire

Affections du système nerveux : Peu fréquents : tremblement, hyperesthésie, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires, vertiges, ataxie, anomalie de la démarche, trouble de l'élocution; Rares : hypertonie, hypotonie, réflexes anormaux, paralysie de la langue, syncope

Affections psychiatriques : Peu fréquents : confusion, nervosité, agitation, euphorie, altération de la concentration, dépression, labilité émotionnelle, amnésie, anomalie de la pensée, dépersonnalisation; Rares : aggravation de la dépression, rêves anormaux, trouble de la personnalité

Affections du rein et des voies urinaires : Peu fréquents : pollakiurie, polyurie; Rares : nycturie, douleur rénale, urine anormale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquents : pharyngite, dyspnée, hyperventilation, laryngite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquents : prurit, éruption bulleuse

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

De rares cas d'évènements cardiaques graves, incluant une oppression thoracique et de la tachycardie, ont été signalés en association avec la prise de FROVA. De rares cas de réactions sévères de type allergiques, incluant des réactions anaphylactiques, ont aussi été rapportés. 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.

Enfants (< 18 ans) : L'expérience après commercialisation acquise avec d'autres triptans comprend un nombre restreint de cas de patients pédiatriques qui ont subi des effets indésirables cliniquement graves de nature similaire à ceux rarement rapportés chez les adultes.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Les médicaments ou classes de médicaments suivants peuvent interagir avec FROVA et causer des effets indésirables mettant la vie en danger si administrés à moins de 24 heures d'intervalle les uns des autres (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) :

- Médicaments dérivés de l'ergot (p.ex. : dihydroergotamine)
- Autres agonistes des récepteurs 5-HT₁

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le frovatriptan n'est pas un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) 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 répétée 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 probable que le frovatriptan modifie le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par ces mécanismes.

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les risques comportementaux individuels tels que la consommation d'alcool, l'activité sexuelle et le tabagisme n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des études de cas ou des essais cliniques sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c'est-à-dire ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments dérivés de l'ergot (p.ex. : dihydroergotamine)	EC, T	<p>L'ASC et la C_{max} du frovatriptan (2 doses de 2,5 mg) ont diminué d'environ 25 % à la suite de son administration conjointe avec du tartrate d'ergotamine.</p> <p>Possibilité de réactions vasospastiques additives.</p>	Compte tenu du risque théorique d'interaction pharmacodynamique, il est contre-indiqué de prendre des agents dérivés de l'ergot et FROVA à moins de 24 heures d'intervalle l'un de l'autre (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Contraceptifs oraux	EC	<p>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.</p> <p>L'effet de FROVA sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux n'a pas été étudié.</p>	La prudence s'impose lorsque FROVA est administré aux patientes prenant des contraceptifs oraux.

Propranolol	EC	Le propranolol a augmenté l'ASC du frovatriptan 2,5 mg de 60 % chez les hommes et de 29 % chez les femmes. La C _{max} du frovatriptan 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.	La prudence s'impose lorsque FROVA est administré aux patients prenant du propranolol.
Médicaments sérotoninergiques (p.ex. : ISRS, IRSN, autres triptans)	EC	Des cas de syndrome sérotoninergique mettant en danger la vie ont été signalés lors d'administration concomitante.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique.
Autres agonistes des récepteurs 5-HT ₁	T	L'administration de FROVA avec d'autres agonistes des récepteurs 5-HT ₁ n'a pas été évaluée chez les patients migraineux.	Comme leurs effets vasospastiques peuvent être additifs, il est contre-indiqué de prendre FROVA conjointement à d'autres agonistes des récepteurs 5-HT ₁ à moins de 24 heures d'intervalle les uns des autres (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Légende : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale; É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; T_{max} = moment où la concentration maximale est atteinte

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction significative avec des aliments n'est attendue (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

FROVA n'est pas connu pour interférer avec les épreuves de laboratoire clinique couramment employées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FROVA 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, et il n'y a pas d'affinité notable pour les sites de liaison des benzodiazépines.

Le frovatriptan agirait sur les artères extracérébrales et intracrâniennes et inhiberait la dilatation excessive de ces vaisseaux provoquant la migraine.

10.2 Pharmacodynamie

Études non cliniques

Les études pharmacologiques non cliniques de 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* incluant 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 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 inférieure 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.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

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 2,5 mg. La biodisponibilité absolue d'une dose orale de frovatriptan 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.

Distribution

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.

Métabolisme

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 2,5 mg radiomarqué 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.

Élimination

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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées** : 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 (âgés entre 65 et 77 ans) comparativement

aux sujets sains plus jeunes (âgés 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.
- **Race** : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du frovatriptan n'a pas été examiné.
- **Insuffisance hépatique** : Il n'y a présentement aucune expérience clinique ou pharmacocinétique avec FROVA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). 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.
- **Insuffisance rénale** : Comme moins de 10 % de FROVA est excrété dans l'urine à la suite de l'administration d'une dose par voie orale, il est peu probable 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

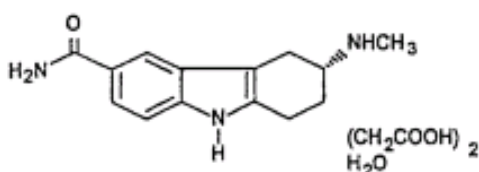
Substance pharmaceutique

Nom propre : Frovatriptan sous forme de succinate de frovatriptan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{17}N_3O \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$, 379.4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité : 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

Point de fusion : 165° à 172 °C

pKa : 9.93

Hygroscopie : non hygroscopique

Polymorphisme : aucun signe de polymorphisme n'a été détecté

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Migraine avec ou sans aura

Sommaire de la démographie des patients : L'efficacité de FROVA (comprimés de frovatriptan) a été démontrée dans le traitement aigu de la migraine dans le cadre de cinq études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, menées sur des patients en consultation externe. 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 contrôlées par placebo de courte durée combinées, les patients étaient surtout des femmes (88 %) et de race blanche (94 %), d'un âge moyen de 42 ans (fourchette de 18 à 69). Les patients étaient invités à traiter les céphalées modérées ou intenses. 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 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'ergot, étaient permis deux heures après la première dose de FROVA. La fréquence et l'heure d'administration de ces médicaments supplémentaires ont également été consignées.

Résultats de l'étude : La comparaison de l'efficacité des médicaments évalués dans le cadre d'études cliniques distinctes n'est jamais fiable. Comme les études sont menées par des chercheurs différents, à des moments différents 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, l'évaluation quantitative de la réponse au traitement et du délai de réponse peut varier considérablement d'une étude à une autre.

Dans les cinq études contrôlées par 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 que chez ceux prenant le placebo (Tableau 4).

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 4 – Soulagement de la céphalée (atténuation ou soulagement complet) dans les études 1, 2, 3, 4, 5 en présence de migraine avec ou sans aura^a

Étude	FROVA (frovatriptan 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

À la suite du traitement de la migraine par FROVA sous forme de comprimés lors d'études cliniques comparatives, une faible récurrence des migraines (7 %-25%) a été constatée. Cette observation est attribuée à la longue demi-vie du frovatriptan.

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë et chronique : Des études de toxicité à dose unique réalisées chez le rat et la souris 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 à doses répétées par voie orale réalisées chez la souris ont démontré une dose sans effet nocif observé (DSENO) 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) au frovatriptan à la dose proposée de 2,5 mg (0,04 mg/kg). Les études à doses répétées par voie orale menées chez le rat ont démontré un DSENO 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. 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 à forte dose, ne sont pas considérés comme pertinents chez l'homme à la dose clinique proposée.

Chez le chien, les études à 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 doses 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.

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 beaucoup 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, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes pituitaires chez les mâles seulement à 85 mg/kg/jour a été constatée, une dose qui correspond à 250 fois l'exposition réalisée à la DMRH (d'après des comparaisons de l'ASC). Au cours de l'étude de 26 semaines chez la souris transgénique p53 (+/-), une augmentation de l'incidence des sarcomes sous-cutanées chez les femelles exposées à 200 et 400 mg/kg/jour a été observée, 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 niveau de dose. La pertinence de ces sarcomes chez l'humain demeure inconnue.

Génotoxicité

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 1 000 mg/kg/jour (correspondant à environ 130, 650 et 1 300 fois la DMRH, basé sur les mg/m²). À tous les niveaux de doses, une augmentation du nombre de femelles qui se sont accouplées le premier jour de l'appariement a été constatée comparativement aux animaux témoins. Cette augmentation s'est produite conjointement à une prolongation du cycle estral. De plus, les rates femelles ont présenté une diminution du nombre moyen de corps jaunes par portée, et par conséquent, une baisse du nombre moyen de fœtus viables. Cette observation suggère 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 1 000 mg/kg/jour (correspondant à 130, 650 et 1 300 fois la DMRH, basé sur les mg/m²), des augmentations de l'incidence liées à la dose ont été observées à la fois sur des portées et sur le 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 suggère un syndrome d'effets connexes sur un organe particulier chez l'embryon en développement dans tous les groupes traités, ce qui confirme 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 embryo-fœtal 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). Lorsque des lapines gestantes ont été administrées des doses 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.

Toxicologie particulière

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 lierait 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **FROVA**^{MD}

comprimés de frovatriptan

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FROVA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FROVA**.

Pourquoi FROVA est-il utilisé?

FROVA est utilisé chez les adultes pour soulager les migraines. Ces migraines peuvent être accompagnées ou non d'une aura (lorsque vous voyez des points noirs, des éclairs de lumière, des tâches scintillantes ou des étoiles). FROVA ne doit pas être utilisé pour prévenir ou réduire le nombre de maux de tête dont vous souffrez. Utilisez FROVA seulement pour traiter une crise migraineuse.

Comment FROVA agit-il?

La migraine serait causée par une dilatation (élargissement) des vaisseaux sanguins dans la tête. FROVA agit en rétrécissant les vaisseaux et en soulageant les symptômes associés à la migraine.

Quels sont les ingrédients dans FROVA?

Ingrédient médicinal : frovatriptan (sous forme de succinate de frovatriptan)

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylène glycol 3000, stéarate de magnésium et triacétine.

FROVA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 2,5 mg frovatriptan (sous forme de succinate de frovatriptan)

Ne prenez pas FROVA si :

- vous êtes allergique au frovatriptan ou à l'un des ingrédients de FROVA.
- vous souffrez d'autres types spécifiques de migraines. Si vous n'êtes pas certain(e) que vous ayez souffert de ces types de migraines, parlez-en à votre professionnel de la santé :
 - migraines hémiplégiques (migraines lors desquelles vous éprouvez de la faiblesse d'un côté de votre corps).
 - migraines ophtalmoplégiques (migraines lors desquelles vous éprouvez de la douleur autour des yeux).

- migraines basillaires (migraines qui débutent dans la partie inférieure de votre cerveau).
- vous faites de la haute pression non contrôlée ou sévère.
- vous souffrez ou avez un antécédent de douleur à la poitrine (angine) ou de crise cardiaque.
- vous souffrez d'une quelconque maladie du cœur, ou d'un rythme cardiaque irrégulier.
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC), ou mini-AVC (accident ischémique transitoire).
- vous avez un antécédent, des symptômes ou des signes de syndrome vasculaire périphérique. Cela survient lorsque vous avez une faible circulation du sang dans vos membres et organes autres que le cœur et le cerveau. Cela peut inclure l'ischémie intestinale (lorsque vous avez une blessure à votre estomac due à une faible circulation du sang), ou le syndrome de Raynaud.
- au cours des dernières 24 heures, vous avez pris un autre médicament au « triptan » pour traiter une migraine, ou un médicament contenant de l'ergot.
- vous souffrez d'une maladie grave du foie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FROVA afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une haute pression contrôlée.
- présentez n'importe quel facteur de risque de maladie cardiaque. Cela inclut notamment de la haute pression, du diabète, un taux de cholestérol élevé, de l'obésité, être fumeur, des antécédents familiaux de maladie cardiaque, si vous êtes une femme présentement en ménopause, ou si vous êtes un homme âgé de plus de 40 ans.
- avez des allergies ou êtes allergique à n'importe quel médicament.
- êtes épileptique ou avez un antécédent d'épilepsie ou de crises convulsives.
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir.
- allaitez ou prévoyez allaiter.
- utilisez une méthode de contraception inadéquate.

Autres mises en garde à connaître :

Toxicité sérotoninergique (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : FROVA peut causer une toxicité sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Cette condition peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez FROVA en association avec certains antidépresseurs ou autres médicaments contre la migraine.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses, tremblements ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changement d'humeur, perte de conscience et coma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : FROVA peut causer des étourdissements. Ne conduisez pas de voiture, n'opérez pas de machine, ou ne faites aucune tâche nécessitant votre vigilance jusqu'à ce que vous sachiez comment FROVA agit sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez PAS FROVA si vous avez pris durant les dernières 24 heures l'un des médicaments suivants. Si vous prenez FROVA avec ces médicaments, vous pourriez subir des effets indésirables graves ou mettant la vie en danger :

- Médicaments contenant de l'ergot, comme la dihydroergotamine
- Autres médicaments similaires à FROVA, tels que le sumatriptan, le naratriptan, le zolmitriptan, l'almotriptan, le rizatriptan ou l'élétriptan.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FROVA :

- Propranolol, un médicament utilisé pour traiter la haute pression
- Contraceptifs oraux (pilules pour prévenir la grossesse)
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression, connus sous le nom de médicaments sérotoninergiques. Ceux-ci incluent les médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Comment prendre FROVA :

- Prenez FROVA tel que votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Prenez FROVA oralement avec du liquide.
- Si vous prenez FROVA pour la première fois, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre votre première dose dans leur bureau ou dans un établissement clinique.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé de FROVA pour votre migraine.

Si le premier comprimé ne soulage pas votre mal de tête, ne prenez pas un deuxième comprimé pour la même migraine avant d'avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. Si le mal de tête revient après avoir pris le premier comprimé et si votre professionnel de la santé vous le permet, vous pourriez prendre une deuxième dose au minimum quatre heures après la première dose.

Ne prenez PAS plus de deux comprimés par jour. Si votre état se détériore, allez chercher de l'aide médicale.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FROVA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FROVA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FROVA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents de FROVA sont les suivants :

- étourdissements
- fatigue, manque d'énergie
- mal de tête (différent d'une migraine)
- sensation de picotements
- bouffées vasomotrices (rougeur de la peau de courte durée)
- sensation de changements de température (avoir chaud ou froid)
- sécheresse de la bouche
- indigestion ou mal à l'estomac
- douleurs osseuses ou articulaires

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANTS			
Sensations d'engourdissements, de picotements, avoir chaud ou froid, douleur	✓		
Sensations de douleur, de pression et de serrement à la poitrine ou à la gorge			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARES			
Troubles cardiaques graves : accident vasculaire cérébral ou élévation de la pression artérielle, douleur, sensations de serrement, de lourdeur ou de pression à la poitrine, au cou ou à la mâchoire, battement de cœur anormalement lent ou rapide			✓
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, avoir mal au ventre ou vomissement, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Toxicité sérotoninergique : une réaction qui peut causer un sentiment d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (>38 °C) ou des raideurs musculaires			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité. N'utilisez pas les comprimés de FROVA au-delà de la date d'expiration. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas les comprimés inutilisés. Veuillez rapporter tous les médicaments expirés ou inutilisés à votre pharmacien pour qu'il en dispose de façon sûre.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de FROVA:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du distributeur (www.paladinlabs.com), ou en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par Endo Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision 13 février 2023