

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AURADOL 2,5 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di frovatriptan (come succinato monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: circa 100 mg di lattosio per compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Rotonda, biconvessa, rivestita con film di colore bianco, riportante su di un lato il contrassegno "m" e sull'altro "2.5".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase cefalalgica dell'attacco di emicrania con o senza aura.

AURADOL è indicato negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Posologia**

Frovatriptan deve essere assunto il prima possibile dopo l'inizio dell'attacco di emicrania ma è efficace anche quando assunto ad uno stadio avanzato.

Frovatriptan non deve essere usato come profilassi.

Se il paziente non ottiene beneficio dopo la prima dose di frovatriptan, per lo stesso attacco non deve essere assunta una seconda dose, perché non si è evidenziato alcun beneficio.

Frovatriptan potrà essere usato per attacchi di emicrania successivi.

##### *Adulti (dai 18 ai 65 anni di età)*

La dose raccomandata di frovatriptan è 2,5 mg.

Se dopo un iniziale sollievo la cefalea ricompare, può essere assunta una seconda dose rispettando un intervallo di almeno 2 ore tra le due dosi.

La dose totale giornaliera non deve superare i 5 mg al giorno.

##### *Popolazione pediatrica (sotto i 18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di AURADOL nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Pertanto, l'uso in questa fascia di età non è raccomandato. Non ci sono dati disponibili.

**Anziani (oltre 65 anni)**

I dati sull'uso del frovatriptan in pazienti oltre i 65 anni sono limitati. Pertanto, l'uso in questa categoria di pazienti non è raccomandato.

**Compromissione renale**

Non è richiesto aggiustamento posologico in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

**Compromissione epatica**

Non è richiesto aggiustamento posologico in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafo 5.2). Frovatriptan è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

**Modo di somministrazione**

Uso orale.

La compressa deve essere ingerita intera con dell'acqua.

**4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pazienti con anamnesi di infarto miocardico, cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (per es. angina di Prinzmetal), malattie vascolari periferiche, pazienti con sintomi o segni compatibili con la cardiopatia ischemica.
- Ipertensione arteriosa grave o moderatamente grave, ipertensione lieve non controllata.
- Pregresso accidente cerebrovascolare (CVA) o attacco ischemico transitorio (TIA).
- Grave insufficienza epatica (Child-Pugh C).
- Contemporanea somministrazione di frovatriptan con ergotamina, derivati ergotaminici (incluso metisergide) o con altri agonisti dei recettori della 5-idrossitriptamina (5-HT<sub>1</sub>).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il frovatriptan deve essere usato solo quando sia stata formulata una precisa diagnosi di emicrania.

Il frovatriptan non è indicato per il trattamento dell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Analogamente ad altri trattamenti per gli attacchi di emicrania è necessario escludere altre condizioni neurologiche potenzialmente gravi, prima di curare la cefalea di pazienti senza una precedente diagnosi di emicrania o di pazienti con diagnosi di emicrania, ma che presentano sintomi atipici. È da notare che i pazienti con emicrania presentano maggior rischio per alcuni eventi cerebro-vascolari (per esempio CVA o TIA).

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia del frovatriptan durante la fase di aura, precedente la fase di cefalea emicranica.

Analogamente ad altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>, frovatriptan non deve essere somministrato a pazienti che sono a rischio di malattia coronarica (CAD), incluso i forti fumatori o i pazienti che seguono un trattamento sostitutivo della nicotina, senza una preliminare valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Si deve porre particolare attenzione alle donne in

menopausa e agli uomini di oltre 40 anni di età che presentino questi fattori di rischio.

Tuttavia, una valutazione cardiovascolare può non individuare tutti i pazienti con patologie cardiovascolari. Molto raramente sono occorsi gravi eventi cardiaci in pazienti che hanno assunto agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> pur in assenza di malattie cardiovascolari di base.

La somministrazione di frovatriptan può associarsi a sintomi transitori quali dolore toracico o sensazione di costrizione toracica che può essere intensa ed estendersi alla gola (vedere paragrafo 4.8).

Nei casi in cui i sintomi sopracitati inducano a sospettare una cardiopatia ischemica, non devono essere assunte ulteriori dosi di frovatriptan e devono essere condotti ulteriori accertamenti.

I pazienti devono essere informati riguardo i primi segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità, inclusi disturbi cutanei, angioedema e anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di serie reazioni allergiche/di ipersensibilità, il trattamento con frovatriptan deve essere immediatamente interrotto e non deve essere somministrato nuovamente.

Occorre attendere 24 ore dall'assunzione di frovatriptan prima di somministrare un prodotto ergotamino-simile. Devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di un prodotto contenente ergotamina prima di assumere frovatriptan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In caso di un uso troppo frequente (ripetute somministrazioni, per diversi giorni consecutivi, corrispondono ad un uso non corretto del farmaco), la sostanza attiva può accumularsi e provocare un aumento degli effetti collaterali.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per cefalea può peggiorare la condizione stessa. Qualora si sperimenti o si sospetti questa situazione, è necessario che il paziente si rivolga al medico ed interrompere il trattamento. Nei pazienti che soffrono di cefalea frequente o quotidiana nonostante (o a causa di) un uso regolare di farmaci per la cefalea si deve prendere in considerazione la possibilità di MOH (cefalea da abuso di farmaci).

Non superare la dose di frovatriptan raccomandata.

Questo medicinale contiene lattosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gli effetti indesiderati possono essere riscontrati più comunemente durante la somministrazione concomitante di triptani (agonisti 5HT) e preparazioni contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

#### **4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **USO CONCOMITANTE CONTROINDICATO**

##### **Ergotamina e derivati dell'ergotamina (incluso metisergide) ed altri 5 HT<sub>1</sub> agonisti.**

Rischi di ipertensione, costrizione delle arterie coronariche dovuto all'effetto vasospastico additivo, quando utilizzati contemporaneamente per lo stesso attacco di emicrania (vedere paragrafo 4.3).

Gli effetti possono essere additivi. Si raccomanda di attendere almeno 24 ore dalla somministrazione di prodotti a base di ergotamina prima di somministrare frovatriptan. Si raccomanda, invece, di attendere 24 ore dalla

somministrazione di frovatriptan prima di somministrare un prodotto a base di ergotamina (vedere paragrafo 4.4.).

#### USO CONCOMITANTE NON RACCOMANDATO

##### **Inibitori della monoamminossidasi**

Frovatriptan non è substrato delle MAO-A, tuttavia non può essere escluso un potenziale rischio di sindrome serotoninica o ipertensione (vedere paragrafo 5.2).

#### USO CONCOMITANTE CHE RICHIEDE CAUTELA

##### **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina** (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)

Potenziale rischio di ipertensione, vasocostrizione coronarica o sindrome serotoninica.

L'assoluta osservanza delle dosi consigliate è un fattore essenziale per prevenire questa sindrome.

##### **Metilergometrina**

Rischi di ipertensione, costrizione delle arterie coronariche.

##### **Fluvoxamina**

Fluvoxamina è un potente inibitore del citocromo CYP1A2 ed ha mostrato di aumentare i livelli ematici di frovatriptan del 27-49%

##### **Contraccettivi orali**

Nelle donne che assumono contraccettivi orali la concentrazione di frovatriptan è superiore del 30% rispetto alle donne che non assumono contraccettivi. Non è stato riferito un aumento dell'incidenza di eventi avversi.

##### **Hypericum perforatum (Erba di San Giovanni) (per via orale)**

Così come con altri triptani, può aumentare il rischio di comparsa della sindrome serotoninica.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non ci sono o sono presenti in quantità limitata dati relativi all'uso di frovatriptan nelle donne in gravidanza.

Studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedi paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. AURADOL non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi, se non in caso di effettiva necessità.

### Allattamento

Non è noto se Frovatriptan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Frovatriptan e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte di ratti in allattamento con una concentrazione massima fino a quattro volte superiore a quella rilevata nel sangue.

Non può essere escluso un rischio in caso di allattamento al seno per i neonati/bambini.

AURADOL non è raccomandato durante l'allattamento a meno che non sia indispensabile. In questo caso deve essere osservato un intervallo di 24 ore.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

L'emicrania o il trattamento con frovatriptan possono causare sonnolenza. I pazienti devono essere informati al fine di valutare la loro capacità di svolgere azioni complesse, come guidare, durante attacchi di emicrania o dopo aver assunto frovatriptan.

**4.8 Effetti indesiderati**

Frovatriptan è stato somministrato a più di 2700 pazienti alla dose raccomandata di 2.5 mg e gli effetti collaterali più comuni (<10%) includono capogiro, affaticamento, parestesia, cefalea e vampate di calore. Gli effetti indesiderati riportati nei protocolli clinici con frovatriptan sono stati transitori, generalmente lievi o moderati e si sono risolti spontaneamente. Alcuni dei sintomi riferiti come effetti indesiderati potrebbero essere sintomi associati ad emicrania.

La tabella seguente mostra tutte le reazioni avverse che sono state considerate correlate al trattamento con frovatriptan 2.5 mg e che hanno mostrato una incidenza maggiore rispetto al placebo in 4 studi clinici controllati con placebo. Sono elencati secondo incidenza decrescente e per apparato. Le reazioni avverse raccolte successivamente all'immissione in commercio del medicinale sono indicate con un asterisco \*.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥1/100 &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1000 &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10,000 &lt;1/1000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10,000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico				Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario						Reazioni di ipersensibilità* (inclusi disordini cutanei, angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Disidratazione	Ipoglicemia		
Disturbi psichiatrici			Ansia, insonnia, stato confusionale, nervosismo, agitazione, depressione, depersonalizzazione	Sogni anomali, disturbi di personalità		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, parestesia, cefalea, sonnolenza, disestesia, ipoestesia	Disgeusia, tremore, disturbi dell'attenzione, letargia, iperestesia, sedazione, vertigini, contrazioni muscolari involontarie	Amnesia, ipertonia, ipotonia, iporiflessia, disturbi del movimento		
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista	Dolore all'occhio, irritazione all'occhio, fotofobia	Cecità notturna		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, otalgia	Fastidio, disturbo e prurito all'orecchio, iperacusia		
Patologie cardiache			Palpitazioni, tachicardia	Bradicardia		Infarto miocardico*, Arteriospasma coronarico*
Patologie vascolari		Rossore	Sensazione di freddo alle estremità, ipertensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Costrizione alla gola	Rinite, sinusite, dolore faringolaringeo	Epistassi, singhiozzo, iperventilazione, disturbi respiratori, irritazione della gola		
Patologie		Nausea,	Diarrea,	Costipazione,		

gastrointestinali		bocca secca, dispepsia, dolori addominali	disfagia, flatulenza, fastidio allo stomaco, distensione addominale	eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome del colon irritabile, formazione di bolle sulle labbra, dolore alle labbra, spasmo esofageo, formazione di bolle sulla mucosa orale, ulcera peptica, dolore alle ghiandole salivari, stomatite, odontalgia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Prurito	Eritema, piloerezione, porpora, orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Rigidità muscoloscheletrica, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità, dolore alla schiena, artralgia			
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria, poliuria	Nicturia, dolore renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Mastodinia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Fatica, fastidio toracico	Dolore toracico, sensazione di calore, intolleranza al calore e al freddo, dolore, astenia, sete, fiacchezza, aumento delle forze malessere	Piressia		
Esami diagnostici				Aumento della bilirubina nel sangue, diminuzione del calcio nel sangue, analisi delle urine alterate		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				morso		

In due studi clinici a lungo termine gli effetti osservati non sono stati diversi da quelli riportati nella tabella.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### 4.9 Sovradosaggio

I dati sul sovradosaggio da compresse di frovatriptan sono limitati. La dose massima singola per via orale di frovatriptan somministrata a pazienti con emicrania di sesso maschile e femminile è stata di 40 mg (16 volte la dose clinica raccomandata di 2,5 mg) e la massima singola dose somministrata a soggetti maschi sani è stata di 100 mg (40 volte la dose clinica raccomandata). Entrambe non sono state associate ad effetti collaterali diversi da quelli indicati al paragrafo 4.8. Comunque, dopo la commercializzazione è stato riportato un grave caso di vasospasmo coronarico dopo assunzione di una dose di frovatriptan pari a quattro volte quella raccomandata per tre giorni consecutivi, in un paziente che assumeva un antidepressivo triciclico come terapia profilattica per l'emicrania. Il paziente si è ristabilito.

Non esiste alcuno specifico antidoto per frovatriptan. L'emivita di eliminazione di frovatriptan è approssimativamente di 26 ore (vedere paragrafo 5.2).

Non sono noti gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di frovatriptan.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio di frovatriptan, il paziente deve essere monitorato con attenzione per almeno 48 ore e deve essere effettuato ogni trattamento di supporto necessario.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici agonisti selettivi (5-HT<sub>1</sub>)

Codice ATC: N02C C07

Frovatriptan è un agonista selettivo dei recettori 5-HT, che mostra alta affinità per i siti leganti di 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> nei saggi con radioligandi e mostra potenti effetti agonisti sui recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> nei saggi biologici funzionali. Esso mostra una marcata selettività per i recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> e non ha alcuna affinità significativa per i recettori 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>,  $\alpha$ -adrenergici o istaminici. Frovatriptan non ha affinità significativa per i siti leganti delle benzodiazepine.

Frovatriptan sembra agire selettivamente sulle arterie extracerebrali, intracraniche, inibendo l'eccessiva dilatazione di questi vasi durante l'emicrania. Alle concentrazioni clinicamente attive, frovatriptan ha prodotto costrizione delle arterie cerebrali umane isolate con effetto scarso o nullo sulle arterie coronariche umane isolate.

L'efficacia clinica di frovatriptan per il trattamento della cefalea emicranica e dei sintomi di accompagnamento è stata studiata in tre studi multicentrici controllati con placebo. In tali studi frovatriptan 2,5 mg si è mostrato



decisamente superiore al placebo sia in termini di prima risposta alla cefalea, a 2 e 4 ore dopo la somministrazione, sia in termini di tempo alla risposta iniziale.

Il sollievo dal dolore (riduzione della cefalea da moderata-grave a lieve o alla sua scomparsa) dopo 2 ore è stato del 37-46% con frovatriptan e 21-27% con placebo.

La scomparsa completa del dolore dopo 2 ore è stata del 9-14% con frovatriptan e 2-3% con placebo.

L'efficacia massima di frovatriptan si raggiunge in 4 ore.

In uno studio clinico che comparava frovatriptan 2,5 mg con sumatriptan 100mg, l'efficacia di frovatriptan 2,5 mg a 2 e 4 ore era leggermente inferiore dell'efficacia di sumatriptan 100 mg. L'incidenza degli effetti indesiderati era leggermente più bassa con frovatriptan 2,5 mg in confronto a sumatriptan 100 mg.

Non è stato condotto alcuno studio di confronto tra frovatriptan 2,5 mg e sumatriptan 50 mg.

In alcuni soggetti anziani in buona salute, sono stati segnalati cambiamenti transitori della pressione sistolica arteriosa (entro limiti normali) in seguito ad una singola dose orale di frovatriptan 2,5 mg.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione di una singola dose orale da 2,5 mg a soggetti sani, la media delle massime concentrazioni plasmatiche di frovatriptan ( $C_{max}$ ), raggiunta tra le 2 e le 4 ore, è di 4.2 ng/mL nei maschi e di 7.0 ng/mL nelle femmine. L'area media sotto la curva (AUC) è di 42.9 e 94.0 ng.h/mL rispettivamente per i maschi e per le femmine.

La biodisponibilità orale è del 22% nei maschi e del 30% nelle femmine.

La farmacocinetica di frovatriptan è simile nei soggetti sani e nei pazienti con emicrania e non c'è differenza nei parametri farmacocinetici nei pazienti durante la crisi di emicrania o nel periodo fra due attacchi.

Frovatriptan presenta in genere una farmacocinetica lineare per l'intervallo posologico utilizzato negli studi clinici (da 1 mg a 40 mg).

Il cibo non ha alcun effetto significativo sulla biodisponibilità di frovatriptan, ma ritarda leggermente il  $t_{max}$  di circa 1 ora.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione all'equilibrio di frovatriptan dopo somministrazione endovenosa di 0.8 mg è di 4.2 L/kg nei maschi e 3.0 L/kg nelle femmine

Il legame di frovatriptan alle proteine sieriche è basso (approssimativamente 15%). Il legame reversibile alle cellule del sangue in situazione di equilibrio è approssimativamente del 60% senza differenza tra maschi e femmine.

Il rapporto sangue:plasma è di circa 2:1 in condizioni di equilibrio.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di 2,5 mg di frovatriptan radiomarcato a soggetti maschi sani, il 32% della dose è stata ritrovata nelle urine ed il 62% nelle feci. I composti radiomarcati escreti nelle urine sono costituiti da frovatriptan immodificato, idrossi-frovatriptan, N-acetil-demetil-frovatriptan, idrossi-N-acetil-demetil-frovatriptan, e demetil-frovatriptan, insieme a vari altri metaboliti minori. Il demetil-frovatriptan ha un'affinità circa tre volte inferiore per i recettori 5-HT<sub>1</sub> rispetto al composto madre. L' N-acetil-demetil frovatriptan ha

una affinità trascurabile per i recettori 5-HT<sub>1</sub>. L'attività di altri metaboliti non è stata studiata.

I risultati degli studi in vitro hanno dimostrato che il CYP1A2 è l'isoenzima citocromo P450 principalmente coinvolto nel metabolismo di frovatriptan. In vitro frovatriptan non inibisce né induce il CYP1A2.

Frovatriptan non è un inibitore degli enzimi monoaminossidasi umani (MAO) né degli isoenzimi del citocromo P450 e quindi ha potenziale minimo di interazione con altri medicinali. (vedere paragrafo 4.5). Frovatriptan non è un substrato della MAO.

#### Eliminazione

L'eliminazione di frovatriptan è bifasica con una fase di distribuzione prevalente tra le 2 e le 6 ore. La clearance sistemica media è di 216 e 132 mL/min rispettivamente nei maschi e nelle femmine. La clearance renale è il 38% (82 mL/min) e 49% (65 mL/min) della clearance totale rispettivamente nei maschi e nelle femmine.

L'emivita di eliminazione terminale è di circa 26 ore, a prescindere dal sesso dei soggetti. Comunque la fase di eliminazione terminale diventa dominante solo dopo circa 12 ore.

#### Sesso

I valori di AUC e C<sub>max</sub> di frovatriptan sono inferiori (approssimativamente del 50%) nei maschi rispetto alle femmine. Ciò è dovuto, almeno in parte, all'uso concomitante di contraccettivi orali. In base all'efficacia o alla sicurezza della dose da 2,5 mg nell'uso clinico, non è necessario un aggiustamento della posologia secondo il sesso (vedere paragrafo 4.2).

#### Anziani

Nei soggetti anziani sani (dai 65 ai 77 anni) l'AUC aumenta del 73% nei maschi e del 22% nelle femmine, rispetto ai soggetti giovani (dai 18 ai 37 anni). Non c'è alcuna differenza di t<sub>max</sub> o t<sub>1/2</sub> tra le due popolazioni (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

L'esposizione sistemica a frovatriptan e la sua t<sub>1/2</sub> non sono significativamente diversi nei soggetti di sesso maschile e di sesso femminile con compromissione renale (clearance della creatinina 16-73 mL/min), rispetto ai soggetti sani.

#### Compromissione epatica

Dopo somministrazione orale nei soggetti di sesso maschile e femminile dai 44 ai 57 anni di età con compromissione epatica lieve o moderata (classe A e B Child-Pugh), le concentrazioni medie di frovatriptan nel sangue sono rimaste nei limiti osservati per soggetti sani giovani e anziani. Non ci sono studi farmacocinetici o clinici con il frovatriptan in soggetti affetti da grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

### 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi di tossicità dopo somministrazione singola o ripetuta, sono stati osservati effetti preclinici solo a livelli di esposizione eccedenti il livello di esposizione massima nell'uomo.

Gli studi standard di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale genotossico di frovatriptan.

Frovatriptan ha mostrato un effetto embriotossico nel topo. Nel coniglio un effetto fetotossico è stato osservato solo a dosi tossiche per la madre. Frovatriptan non era potenzialmente carcinogenetico negli studi standard di carcinogenicità sui roditori e in studi sul topo p53 (+/-) a livelli di esposizione considerevolmente maggiori di quelli previsti per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa:*

Opadry bianco:  
Ipromellosa (E464)  
Diossido di titanio (E171)  
Lattosio anidro  
Macrogol 3000  
Triacetina.

### 6.2 Incompatibilità non pertinente

### 6.3 Periodo di validità Blister: 3 anni Flacone: 2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dall'umidità. Flacone: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore Blister in PVC/PE/ACLAR/Alluminio contenenti 1, 2, 3, 4, 6 e 12 compresse. Flacone in HDPE con tappo di sicurezza contenente 30 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori – Strada 6 – Edificio L –  
20089 Rozzano, Milano
- 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO2**  
compresse: AIC n. 035673021  
6 compresse: AIC n. 035673033  
30 compresse: AIC n. 035673019
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data di prima autorizzazione: 21 luglio 2004  
Data dell'ultimo rinnovo (europeo): 31 ottobre 2006
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**