ANSM - Mis à jour le : 03/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALMOTRIPTAN TEVA 12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Almotriptan (sous forme de malate d'almotriptan)..... 12,5 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la phase céphalalgique de la crise de migraine avec ou sans aura.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le comprimé d'almotriptan doit être pris aussi précocement que possible après le début de la crise de céphalée migraineuse mais il est également efficace quand il est pris à un stade ultérieur.

Le comprimé d'almotriptan ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

Adulte (de 18 à 65 ans)

La posologie recommandée est d'un comprimé à 12,5 mg d'almotriptan.

Si les symptômes de la migraine réapparaissent dans les 24 heures, un deuxième comprimé peut être pris, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les deux prises.

L'efficacité d'une deuxième dose pour le traitement d'une même crise lorsque la première dose n'a pas été efficace n'a pas été étudiée au cours des essais cliniques. Par conséquent, si un patient ne répond pas à la première dose, une deuxième dose ne doit pas être prise pour la même crise.

La dose maximale recommandée est de deux comprimés par 24 heures.

Population pédiatrique (de moins de 18 ans)

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'almotriptan chez les enfants et les adolescents. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

Patient âgé (de plus de 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour le patient âgé. La sécurité et l'efficacité de l'almotriptan n'ont pas été systématiquement évaluées chez le patient âgé de plus de 65 ans.

Insuffisant rénal

Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus d'un comprimé à 12,5 mg d'almotriptan par 24 heures.

Insuffisant hépatique

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'almotriptan chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

ALMOTRIPTAN TEVA doit être pris avec du liquide. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Comme pour d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine ($5\text{-HT}_{1B/1D}$), l'almotriptan ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des antécédents, des symptômes ou des signes de pathologie cardiaque ischémique (infarctus du myocarde, angine de poitrine, ischémie silencieuse documentée, angor de Prinzmetal) ou présentant une hypertension sévère ou une hypertension bénigne ou modérée non contrôlée.

L'almotriptan ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ou chez les patients atteints d'une pathologie vasculaire périphérique.

L'administration concomitante d'almotriptan avec l'ergotamine, les dérivés de l'ergotamine (incluant le méthysergide) ou d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine ($5\text{-HT}_{1B/1D}$) est contre-indiquée.

L'administration d'almotriptan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'almotriptan ne doit être utilisé qu'après avoir établi un diagnostic certain de migraine. Il ne doit pas être utilisé pour le traitement des migraines hémiplégiques, basilaires ou ophtalmoplégiques.

Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, avant de traiter les céphalées des patients sans diagnostic antérieur de migraine ou des patients migraineux présentant des symptômes atypiques, il est nécessaire d'exclure d'autres pathologies neurologiques potentiellement graves. Des accidents cérébrovasculaires ont été rapportés chez les patients traités par agonistes des récepteurs $5\text{-HT}_{1B/1D}$. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque accru de survenue de certains événements vasculaires cérébraux (par exemple : AVC ou AIT).

Dans de très rares cas, comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, des vasospasmes des artères coronaires et des infarctus du myocarde ont été rapportés. Par conséquent, l'almotriptan ne doit pas être administré aux patients qui pourraient être atteints d'une pathologie coronarienne non diagnostiquée sans la recherche préalable d'une potentielle pathologie cardiovasculaire sous-jacente. Ces patients incluent les femmes ménopausées, les hommes de plus de 40 ans et les patients présentant d'autres facteurs de risques de pathologie coronarienne tels que l'hypertension non contrôlée, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète, le tabagisme ou des antécédents familiaux clairs de pathologies cardiaques. Cependant, ce bilan peut ne pas identifier tous les patients qui ont une maladie cardiovasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardiovasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes 5-HT_1.

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

Une attention particulière doit être portée lors de la prescription d'almotriptan chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.

Un syndrome sérotoninergique (incluant troubles mentaux, dysfonctionnement du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) a été rapporté après le traitement concomitant par triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ces réactions peuvent être graves. Si le traitement concomitant par almotriptan et un ISRS ou IRSN est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est conseillée, particulièrement à l'instauration du traitement, lors d'augmentation des doses ou avec l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'attendre au moins 6 heures après administration d'almotriptan pour administrer un produit à base d'ergotamine. Un délai d'au moins 24 heures doit être respecté après l'administration d'un médicament contenant de l'ergotamine avant d'administrer de l'almotriptan. Bien qu'un risque accru de vasospasme n'ait pas été observé dans l'essai clinique incluant 12 sujets sains recevant par voie orale de l'almotriptan et de l'ergotamine, un tel risque est théoriquement possible (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus d'un comprimé à 12,5 mg d'almotriptan sur 24 heures.

Une attention particulière est recommandée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le traitement par almotriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La fréquence des effets indésirables peut être augmentée par l'association de triptans à des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Comme les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, l'almotriptan peut entraîner une augmentation légère et transitoire de la tension artérielle. Cette augmentation peut être plus prononcée chez les patients âgés.

Céphalées par abus médicamenteux (CAM) : l'utilisation prolongée d'un traitement antalgique pour traiter les céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. Dans ces cas ou en cas de suspicion, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux (CAM) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière d'un traitement antimigraineux.

La posologie maximale recommandée d'almotriptan ne doit pas être dépassée.

Excipient

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interaction ont été conduites avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase A, des bêtabloquants, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450. Il n'y a pas eu d'étude d'interaction in vivo permettant d'évaluer l'effet de l'almotriptan sur d'autres médicaments.

Comme avec tous les agonistes des récepteurs 5-HT_1, le risque potentiel de survenue d'un syndrome sérotoninergique dû à une interaction pharmacodynamique en cas de traitement concomitant avec un IMAO est une possibilité qui ne peut être écartée.

Des cas des patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) consécutifs à l'association d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des triptans ont été décrits (voir rubrique 4.4).

L'administration répétée d'un inhibiteur calcique, le vérapamil, substrat du cytochrome CYP3A4 a entraîné une augmentation de 20 % de la Cmax et de l'aire sous la courbe de l'almotriptan. Cette augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée.

L'administration répétée de propranolol n'a pas influencé la pharmacocinétique de l'almotriptan. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée.

Des études in vitro conduites pour évaluer la capacité de l'almotriptan à inhiber les enzymes majeures du cytochrome P450 des microsomes hépatiques humains et de la monoamine-oxydase (MAO) ont montré que l'almotriptan n'altérait probablement pas le métabolisme des produits métabolisés par le cytochrome P450 ou par les monoamine-oxydases A et B.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données très limitées sont disponibles concernant les grossesses sous almotriptan. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects ni sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement ni sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Une attention particulière doit être portée lors de la prescription d'almotriptan pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'almotriptan dans le lait maternel. Les études conduites chez la rate allaitante ont montré que l'almotriptan et/ou ses métabolites apparentés étaient excrétés dans le lait.

Une attention particulière doit être portée lors de la prescription d'almotriptan pendant l'allaitement. L'exposition du nourrisson peut être minimisée en évitant l'allaitement maternel dans les 24 heures après le traitement.

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

Il n'y a pas d'étude concernant l'effet de l'almotriptan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, comme une somnolence peut survenir au cours d'une crise de migraine et qu'elle a aussi été rapportée comme un effet indésirable du traitement par l'almotriptan, la prudence est recommandée chez les patients effectuant des tâches nécessitant une certaine habileté.

4.8. Effets indésirables

L'almotriptan a été évalué sur plus de 2 700 patients au cours d'essais cliniques allant jusqu'à un an. Les effets indésirables les plus fréquents à la dose thérapeutique ont été : étourdissements, somnolence, nausées, vomissements et fatigue. Aucun de ces effets indésirables n'est survenu à une fréquence supérieure à 1,5 %.

Dans la liste ci-dessous sont présentés les effets indésirables apparus chez les patients au cours d'essais cliniques et/ou pendant la période post-commercialisation.

Ces effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d’organes et par ordre décroissant de fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d’organes	**Fréquent** **? 1/100, 1/10**	**Peu fréquent** **? 1/1 000, 1/100**	**Très rare** **1/10 000**	**Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité (incluant des angio-œdèmes) Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Vertige, Somnolence	Paresthésies, Céphalées		Convulsions
Affections oculaires				Atteinte visuelle* Vision trouble*
Affections de l’oreille et du labyrinthe		Acouphènes		
Affections cardiaques		Palpitations.	Vasospasme des artères coronaires Infarctus du myocarde Tachycardie.	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Sensation de gorge serrée		
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissement	Diarrhée Dyspepsie Sécheresse de la bouche		Ischémie intestinale

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ? 1/100, 1/10	Peu fréquent ? 1/1 000, 1/100	Très rare 1/10 000	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleurs osseuses		
Troubles généraux	Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine		

* Cependant, les troubles visuels peuvent aussi survenir au cours de la crise de migraine elle-même.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients recevant 150 mg d'almotriptan (la plus forte dose qui ait été administrée à des patients) était la somnolence.

Les effets liés à un surdosage doivent être traités de façon symptomatique et les fonctions vitales doivent être maintenues. Comme la demi-vie est d'à peu près 3,5 heures, une surveillance du patient doit être maintenue pendant au moins 12 heures ou tant que les symptômes ou signes de surdosage persistent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimigraineux/Agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_1, Code ATC : N02CC05.

Mécanisme d'action

L'almotriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Ces récepteurs sont impliqués dans la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins intracrâniens comme cela a été démontré dans des études conduites sur des préparations isolées de tissus humains.

L'almotriptan interagit également avec le système vasculaire trigéminal inhibant la sortie des protéines plasmatiques des vaisseaux de la dure-mère liée à une stimulation du ganglion trigéminal qui entraîne une inflammation des neurones, laquelle semble être impliquée dans la physiopathologie de la migraine.

L'almotriptan n'a pas d'activité significative sur les autres sous-types de récepteurs 5-HT ni sur les sites de liaison à l'adrénaline, l'adénosine, l'angiotensine, la dopamine, l'endothéline ou la tachykinine.

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité de l'almotripan dans le traitement de la crise de migraine a été établie dans quatre essais cliniques multicentriques contrôlés versus placebo incluant plus de 700 patients auxquels ont été administrés 12,5 mg d'almotriptan. La diminution de la douleur a débuté 30 minutes après l'administration et le pourcentage de réponse (passage d'une céphalée d'intensité sévère à modérée à une céphalée d'intensité légère ou absente) après 2 heures était de 57-70 % avec l'almotriptan et de 32-42 % avec le placebo. De plus, l'almotriptan a diminué les nausées, la photophobie et la phonophobie associées à la crise de migraine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'almotriptan est bien absorbé avec une biodisponibilité orale d'environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes à peu près entre 1,5 et 3 heures après l'administration. La vitesse d'absorption et la quantité absorbée ne sont pas affectées par l'ingestion concomitante de nourriture. Chez des sujets sains recevant des doses uniques administrées par voie orale allant de 5 mg à 200 mg, les valeurs des Cmax et les aires sous la courbe (ASC) ont été proportionnelles à la dose indiquant une pharmacocinétique linéaire. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ 3,5 heures chez les sujets sains. Il n'existe aucune preuve d'un effet lié au sexe du sujet sur la pharmacocinétique de l'almotriptan.

Plus de 75 % de la dose administrée est éliminée dans les urines et le reste dans les selles. Environ 50 % de l'excrétion rénale ou fécale est de l'almotriptan inchangé. La principale voie de biotransformation passe par la désamination oxydative grâce à la monoamine-oxydase A (MAO-A) produisant le métabolite indole-acétique. Le cytochrome P450 (isoenzymes 3A4 et 2D6) et la flavine mono-oxygénase sont d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme de l'almotriptan. Aucun des métabolites ne présente une activité pharmacologique significative.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse d'almotriptan à des sujets sains, les valeurs moyennes du volume de distribution, de la clairance totale et de la demi-vie d'élimination ont été respectivement de 195 l, 40 l/h et 3,4 h. La clairance rénale (CLR) représente environ les deux tiers de la clairance totale et la sécrétion tubulaire rénale est probablement également impliquée. La clairance rénale est bien corrélée à la fonction rénale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 60-90 ml/min), modérée (clairance de la créatinine : 30-59 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine : 30 ml/min). L'augmentation de la valeur moyenne de t1/2 (jusqu'à 7 heures) est statistiquement et cliniquement significative uniquement pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Comparativement aux sujets sains, l'augmentation de la concentration plasmatique maximale (Cmax) de l'almotriptan était de 9 %, 84 % et 72 % alors que l'augmentation de l'exposition (aire sous la courbe - ASC) était de 23 %, 80 % et 195 % pour les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Selon ces résultats, la réduction de la clairance totale de l'almotriptan était de -20 %, -40 % et -65 % pour les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Comme prévu, les clairances totale (CL) et rénale (CLR) ont été diminuées mais sans signification clinique chez les volontaires sains âgés par rapport à un groupe témoin jeune.

Au vu des données concernant la clairance de l'almotriptan chez l'homme, il ressort qu'environ 45 % de l'élimination de l'almotriptan semble être lié à un métabolisme hépatique. Par conséquent, même si ces mécanismes de clairance étaient totalement ou en partie bloqués, les concentrations plasmatiques d'almotriptan seraient augmentées de 2 fois au maximum sachant que la fonction rénale (et la clairance rénale de l'almotriptan) ne sont pas altérées par un

dysfonctionnement hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la valeur de la Cmax est multipliée par 2 et celle de l'aire sous la courbe (ASC) à peu près multipliée par trois par rapport aux sujets sains. Les modifications des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique significative ne doivent pas excéder ces valeurs. Pour cette raison, aucune étude pharmacocinétique de l'almotriptan chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique n'a été conduite.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des études de toxicité en administration unique et réitérée, et des études de reproduction, des effets indésirables ont été observés à des taux d'exposition bien supérieurs à l'exposition maximale chez l'Homme.

L'almotriptan n'a pas montré d'activité mutagène dans le cadre d'une batterie standard de tests de génotoxicité conduits in vitro et in vivo et aucun potentiel carcinogène n'a été montré au cours des études conduites chez le rat et la souris.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, l'almotriptan se lie à la mélanine. Cependant, aucun effet indésirable oculaire associé à l'almotriptan n'a été observé chez le chien après un traitement allant jusqu'à un an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : OPADRY blanc 02B58001 (hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, cire de carnauba).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 3, 4, 6, 9, 12, 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 280 224 1 7 : 6 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/PVC/Aluminium).
- 34009 280 225 8 5 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I