ANSM - Mis à jour le : 19/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALMOGRAN 12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Almotriptan ..... 12,50 mg

Sous forme de D, L hydrogéno-malate d'almotriptan

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Le comprimé pelliculé est rond, blanc, biconvexe avec une lettre A gravée sur une face.

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

Adulte (de 18 à 65 ans)

La dose recommandée est de 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.

Enfant et adolescent (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 de 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 (se reporter aussi aux rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Le comprimé d'almotriptan doit être pris avec de l'eau 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.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'almotriptan ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Comme pour d'autres agonistes des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine (5HT1B/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 (5HT1B/1D) est contre-indiquée.

L'administration d'almotriptan est contre-indiquée chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique sévère (se reporter également à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

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 cérebrovasculaires ont été rapportés chez les patients traités par agonistes des récepteurs 5HT1B/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 5HT1B/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 cardio-vasculaire 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 cardio-vasculaire et, dans de très rares cas, des événements cardiaques graves sont survenus chez des patients sans maladie cardio-vasculaire sous-jacente lors de la prise d'agonistes 5HT1B/1D.

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 (se reporter également à la rubrique 4.8 Effets indésirables).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 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 SSRI ou SNRI est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est conseillée, particulièrement à l'initiation du traitement, d'augmentation des doses, ou avec 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 de donner 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 (Se reporter également à la rubrique 4.3 Contre-indications).

Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ne doivent pas prendre plus de 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'insuffisance hépatique sévère (se reporter à la 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 5HT1B/1D, l'almotriptan peut entraîner une augmentation légère et transitoire de la tension artérielle. Cette augmentation peut être plus prononcée chez les patients âgés.

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 céphalée 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 dose maximale recommandée d'almotriptan ne doit pas être dépassée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 bêta-bloquants, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs calciques et avec 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 5HT1B/1D, 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.

Comme avec tous les agonistes des récepteurs 5HT1B/1D, le risque potentiel de survenue d'un syndrome sérotoninergique dû à une interaction pharmacodynamique en cas de traitement concomitant avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est une possibilité qui ne peut être écartée.

Des rapports ont décrit des cas de patients présentant des symptômes compatibles avec un syndrome sérotoninergique (incluant troubles mentaux, dysfonctionnement du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) après le traitement concomitant par triptans et inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

L'administration répétée d'un inhibiteur calcique, le vérapamil, substrat du cytochrome CYP3A4 a entraîné une augmentation de 20 % du Cmax et de l'aire sous la courbe de l'almotriptan. Cette augmentation n'est pas 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 a inhiber les enzymes majeures du cytochrome P450 des microsomes hépatiques humains et de la monoamino-oxydase (MAO) ont montré que l'amotriptan n'altérait probablement pas le métabolisme des produits métabolisés par le cytochrome P450 ou par les mono-amino-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-f?tal, sur 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 nouveau-né 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 a 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 2700 patients au cours d'essais cliniques allant jusqu'à un an. Les effets indésirables les plus fréquents à la dose thérapeutique ont été : étourdissement, somnolence, nausée, vomissement et fatigue. Aucun de ces effets indésirables ne sont survenus 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 ou après commercialisation.

Ces effets indésirables sont présentés par système-organe et par ordre décroissant de fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 - < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 - < 1/100), rares (? 1/10 000 - < 1/1 000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée avec les données disponibles).

Système organe classe	Fréquents	Peu fréquents	Très rares	Indéterminée
Système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité (incluant des angio-oedèmes) Réactions anaphylactiques
Système Nerveux Central	Vertige, Somnolence	Paresthésies, Céphalées		Convulsions
Affections oculaires				Atteinte visuelle* Vision trouble*
Appareil auditif et vestibulaire		Acouphènes		
Système cardio-vasculaire		Palpitations.	Vasospasme des artères coronaires. Infarctus du myocarde. Tachycardie.	
Système respiratoire, thorax et médiastin		Sensation de gorge serrée.		

Système organe classe	Fréquents	Peu fréquents	Très rares	Indéterminée
Système digestif	Nausée Vomissement	Diarrhée, Dyspepsie, Sécheresse de la bouche.		Ischémie intestinale.
Appareil musculosquelettique, tissu conjonctif		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 5HT1, code ATC : N02CC05.

Mécanisme d'action

L'almotriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5HT1B et 5HT1D. 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 5HT 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 4 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

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 (AUC) ont été proportionnelles à la dose indiquant une pharmacocinétique linéaire.

La demi-vie d'élimination 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 produisant le métabolite indole-acétique. Le cytochrome P450 (isoenzymes 3A4 et 2D6) et la flavine mono-oxydase sont d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme de l'almotriptan. Aucun des métabolites ne présente une activité pharmacologique significative.

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 maximale (Cmax) de l'almotriptan était de 9 %, 84 % et 72 % alors que l'augmentation de l'exposition (aire sous la courbe AUC) était de 23 %, 80 % et 195 % pour les patients atteints respectivement d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Selon ces résultats, le réduction de la clairance totale de l'almotriptan étaient 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 liée 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 du Cmax est multipliée par 2 et celle de l'aire sous la courbe AUC à peu près multipliée par trois par rapport aux sujets sains. Les modifications des paramètres cinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique significative ne doivent pas excéder ces valeurs. Pour cette raison, aucune étude de 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 5HT1B/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 :

Mannitol (E-421), cellulose microcristalline, povidone, carboxyméthylamidon sodique, fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, cire de carnauba.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

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, 7, 9, 12, 14 ou 18 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ALMIRALL SAS
3-5 BOULEVARD GALLIENI
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- 34009 358 606 4 4 : plaquette(s) aluminium de 2 comprimé(s).
- 34009 355 611 7 6 : plaquette(s) aluminium de 3 comprimé(s).
- 34009 355 612 3 7 : plaquette(s) aluminium de 4 comprimé(s).
- 34009 355 614 6 6 : plaquette(s) aluminium de 6 comprimé(s).
- 34009 364 279 1 4 : plaquette(s) aluminium de 7 comprimé(s).
- 34009 355 615 2 7 : plaquette(s) aluminium de 9 comprimé(s).
- 34009 358 607 0 5 : plaquette(s) aluminium de 12 comprimé(s).
- 34009 364 281 6 4 : plaquette(s) aluminium de 14 comprimé(s).
- 34009 364 282 2 5 : plaquette(s) aluminium de 18 comprimé(s).

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.