

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALMOTRIPTAN VIATRIS 12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 12.5 mg d'Almotriptan (sous forme de D, L-hydrogéné maléate d'almotriptan).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanchâtre, rond, biconvexe, gravé « M » d'un côté et « AL2 » de l'autre.

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 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.

Adulte (de 18 à 65 ans)

La dose 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.

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 (se reporter aussi aux rubriques 4.3 et 4.4).

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.

Mode d'administration

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 (5HT_{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-HT_{1B/1D}) est contre-indiquée.
- L'administration d'almotriptan est contre-indiquée chez le patient atteint d'une 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 ophtalmologiques.

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 cérébro-vasculaires ont été rapportés chez les patients traités par agonistes des récepteurs 5HT_{1B/1D}. Il est à 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 5HT_{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 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 5HT_{1B/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). 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 suite à la prise concomitante de triptans et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou des opioïdes. Ces réactions peuvent être graves. Si un traitement concomitant d'almotriptan et un ISRS, IRSN ou opioïde est cliniquement justifié, une surveillance appropriée du patient est conseillée, particulièrement à l'initiation du traitement, au cours d'une augmentation des doses ou d'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé d'attendre au moins 6 heures après administration d'almotriptan avant d'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).

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'insuffisance hépatique sévère (se reporter à la rubrique 5.2).

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 5HT_{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.

Céphalée 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 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.

ALMOTRIPTAN VIATRIS contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par comprimé (23 mg), 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 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 5HT_{1B/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.

Des cas de patients présentant des syndromes 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 sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'opioïdes avec 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 % du C_{max} 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 à inhiber les enzymes majeures du cytochrome P450 des microsomes hépatiques humains et de la monoamine-oxydase (MAO) ont montré que l'almotriptan n'altérerait 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, 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 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 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 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 après commercialisation. Ces effets indésirables sont présentés par classes de 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 sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

- Indéterminée : réactions d'hypersensibilité (incluant des angio-?dèmes), réactions anaphylactiques

Affections du système Nerveux Central

- Fréquent : vertige, somnolence.
- Peu fréquent : paresthésies, céphalées.
- Indéterminée : convulsions

Affections oculaires

- Indéterminée : atteinte visuelle*, vision trouble*

Affection de l'appareil auditif et vestibulaire

- Peu fréquent : acouphènes

Affections cardiaques

- Peu fréquent : palpitations.

- Très rare : vasospasme des artères coronaires, infarctus du myocarde, tachycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Peu fréquent : sensation de gorge serrée.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : nausée, vomissement.
- Peu fréquent : diarrhée, dyspepsie, sécheresse de la bouche
- Indéterminée : ischémie intestinale

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Peu fréquent : myalgie, douleurs osseuses.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent : fatigue.
- Peu fréquent : 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 : www.signalement-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 5HT_{1B} et 5HT_{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 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'almotriptan 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

Absorption

L'almotriptan est bien absorbé avec une biodisponibilité orale d'environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) 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.

Biotransformation

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-oxydase sont d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme de l'almotriptan. Aucun des métabolites ne présente une activité pharmacologique significative.

Élimination

La demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ est d'environ 3,5 heures chez les sujets sains recevant des doses uniques par voie orale. 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. Plus de 75 % de la dose administrée est éliminée dans les urines et le reste dans les selles.

Insuffisance rénale

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 $t_{1/2}$ (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 (C_{max}) 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 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.

Insuffisance hépatique

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 par rapport au contrôle 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 C_{max} 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 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.

Linéarité/non-linéarité

Chez des sujets sains recevant des doses uniques administrées par voie orale allant de 5 mg à 200 mg, les valeurs de C_{max} et d'ASC ont été proportionnelles à la dose, indiquant une pharmacocinétique linéaire.

Sexe

Il n'existe aucune preuve d'un effet lié au sexe du sujet sur la pharmacocinétique de l'almotriptan.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des études de toxicité en administration unique et répétée, 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 5HT_{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 : mannitol (E421), cellulose microcristalline (101&102), povidone, carboxyméthylamidon sodique de type A, stéarylfumarate de sodium.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol (400 & 8000).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3, 4, 6, 9 et 12 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-aluminium)

4 et 6 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PVC-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

VIATRIS SANTE.

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 268 186 6 1 : 3 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/aluminium)
- 34009 268 187 2 2 : 4 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/aluminium)
- 34009 268 188 9 0 : 6 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/aluminium)
- 34009 268 189 5 1 : 9 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/aluminium)
- 34009 268 190 3 3 : 12 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I