Almogran

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Almogran 12,5 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'almotriptan sous forme de D,L-hydrogénomalate d'almotriptan.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.
Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur blanche, portant l'inscription A engravé d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement aigu des céphalées migraineuses avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Almogran doit être pris avec suffisamment de liquide aussi vite que possible après le début de la céphalée migraineuse mais c'est aussi efficace quand pris plus tard.
L'almotriptan ne peut pas être utilisé pour la prophylaxie de la migraine.
Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
Adultes (18 - 65 ans)
La dose recommandée s'élève à un comprimé de 12,5 mg d'almotriptan. Si les symptômes réapparaissent dans les 24 heures, le patient peut prendre un deuxième comprimé. Il faut toutefois respecter un intervalle minimum de 2 heures entre les deux doses.
L'efficacité d'une deuxième dose pour le traitement de la même crise, si une première dose n'est pas efficace, n'a pas été étudiée dans des études contrôlées. Donc, si un patient ne réagit pas à la première dose, il ne peut pas prendre une deuxième dose pour traiter la même crise.
La dose maximale recommandée s'élève à deux comprimés par 24 heures.
Enfants et adolescents (moins de 18 ans)
On ne dispose pas de données sur l'utilisation de l'almotriptan chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser l'almotriptan dans ce groupe d'âge.
Patients âgés (plus de 65 ans)
La dose ne doit pas être adaptée chez les personnes âgées. La sécurité et l'efficacité de l'almotriptan chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été étudiées de manière systématique.
Insuffisance rénale
La dose ne doit pas être adaptée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée. Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ne peuvent pas prendre plus d'un comprimé de 12,5 mg sur une période de 24 heures.
Insuffisance hépatique
On ne dispose pas de données sur l'utilisation de l'almotriptan chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir § 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Comme les autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, l'almotriptan ne peut pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents, des signes ou des symptômes de cardiopathies ischémiques (infarctus myocardique, angine de poitrine, ischémie silencieuse documentée, angor de Prinzmetal) ou une hypertension sévère et en cas d'hypertension légère à modérée non contrôlée.
Patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Maladies vasculaires périphériques.
L'almotriptan ne peut pas non plus être administré en même temps que l'ergotamine, les dérivés d'ergotamine (parmi lesquels le méthysergide) et d'autres agonistes 5-$HT_{1B/1D}$.
Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir § 4.2 Posologie et mode d'administration).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'almotriptan ne peut être utilisé que lorsque le diagnostic de migraine a clairement été posé. L'almotriptan ne peut pas être utilisé pour traiter la migraine basilaire, hémiplégique ou ophtalmoplégique.
Comme c'est aussi le cas pour les autres traitements de la migraine aiguë, il faut exclure soigneusement d'autres affections neurologiques potentiellement sévères avant de traiter la céphalée chez les patients qui ne sont pas connus comme migraineux et chez les patients migraineux présentant des symptômes atypiques. Des accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés chez des patients traités avec des agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$. Il faut noter que les migraineux peuvent présenter un risque augmenté d'affections cérébrovasculaires (par exemple : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire).
Dans de très rares cas, comme avec d'autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, on a rapporté des vasospasmes coronaires et des cas d'infarctus myocardiques. Dès lors, on ne peut pas administrer l'almotriptan aux patients qui pourraient souffrir d'une maladie coronarienne non diagnostiquée, sans effectuer une évaluation préalable d'une potentielle affection cardiovasculaire sous-jacente. Ces patients sont les femmes post-ménopausées, les hommes de plus de 40 ans et les patients présentant d'autres facteurs de risque de maladies coronariennes, comme une hypertension non contrôlée, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète, le tabagisme et les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Une telle évaluation ne permet toutefois pas de dépister tous les patients souffrant de cardiopathies, et dans de très rares cas, des accidents cardiaques sévères sont survenus chez des patients n'ayant pas d'affection cardiovasculaire sous-jacente, à qui on avait administré des agonistes 5-HT_1.
Après la prise, l'almotriptan peut entraîner des symptômes transitoires tels qu'une douleur et une oppression dans la poitrine, qui peuvent être intenses et peuvent irradier vers la gorge (voir § 4.8 Effets indésirables). Si ces symptômes font penser à une cardiopathie ischémique, il faut arrêter le traitement et le patient doit être examiné.
La prudence est de rigueur si l'on prescrit de l'almotriptan à des patients présentant une hypersensibilité connue aux sulfamides.
Un syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des anomalies neuromusculaires) a été rapporté après un 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 sévères. Si un traitement concomitant par almotriptan et un ISRS ou IRSN est cliniquement justifié, une observation adéquate du patient est recommandée, en particulier durant la phase d'initiation du traitement, lors des augmentations de dose ou lors de l'ajout d'un autre médicament sérotoninergique (voir rubrique 4.5).
Il est recommandé d'attendre au moins 6 heures après la prise d'almotriptan, avant d'administrer de l'ergotamine. Après l'administration d'une préparation contenant de l'ergotamine, il faut attendre au moins 24 heures avant d'administrer de l'almotriptan. Bien qu'on n'ait pas observé d'effets vasospastiques additifs dans une étude clinique dans laquelle 12 personnes en bonne santé ont reçu de l'almotriptan et de l'ergotamine par voie orale, de tels effets additifs sont théoriquement possibles (voir § 4.3 Contre-indications).
Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ne peuvent pas prendre plus d'un comprimé de 12,5 mg sur une période de 24 heures.
La prudence est de rigueur chez les patients souffrant d'affections hépatiques légères à modérées et le traitement est contre-indiqué chez les patients souffrant d'affections hépatiques sévères (voir § 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).
Les effets indésirables peuvent être plus fréquents si l'on associe des triptans à des préparations végétales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).
Comme les autres agonistes des récepteurs 5-HT1B/1D, l'almotriptan peut provoquer temporairement une légère élévation de la tension artérielle; celle-ci peut être plus marquée chez les personnes âgées.
Medication overuse headache (MOH) (d'abus de médicaments contre les céphalées)
L'utilisation prolongée de tout médicament contre les céphalées peut aggraver ces dernières. Si cette situation se produit, ou si on la suspecte, il convient de consulter un médecin et d'arrêter le traitement. Le diagnostic d'abus de médicaments contre les céphalées doit être envisagé chez les patients qui souffrent régulièrement ou quotidiennement de maux de tête malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.
La dose maximale recommandée d'almotriptan ne peut pas être dépassée.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des études d'interactions ont été réalisées avec les produits suivants : inhibiteurs de la monoamine-oxydase A, bêta-bloquants, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antagonistes calciques et inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450. On n'a pas réalisé d'études d'interactions in vivo pour évaluer l'effet de l'almotriptan sur d'autres médicaments.
Comme pour d'autres agonistes des récepteurs 5-HT1, le risque potentiel du syndrome sérotoninergique dû à l'interaction pharmacodynamique en cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO ne peut pas être exclu.
Des cas de symptômes compatibles avec le syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome et des anomalies neuromusculaires) ont été rapportés chez des patients ayant pris un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec un triptan (voir rubrique 4.4).

L'administration répétée d'almotriptan et de vérapamil, un antagoniste calcique, et substrat de CYP 3A4, a entraîné une élévation de la C_{max} et de l'AUC de l'almotriptan de 20 %. L'élévation n'est pas considérée comme cliniquement significative. On n'a pas observé d'interactions cliniquement significatives.
L'administration répétée d'almotriptan et de propranolol n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de l'almotriptan. On n'a pas observé d'interactions cliniquement significatives.
On a réalisé des études in vitro pour évaluer si l'almotriptan inhibe les principales enzymes CYP dans les microsomes hépatiques humains et la monoamine-oxydase humaine (MAO-A). Ces études ont démontré que l'almotriptan n'influence probablement pas le métabolisme des médicaments métabolisés par les enzymes CYP ou MAO-A et MAO-B.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe peu de données à propos des patientes enceintes concernant l'almotriptan. Les études sur animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects relatifs à la grossesse, au développement embryonnaire/ fœtal, à l'accouchement ou au développement post-natal (voir section 5.3).
La prudence est de rigueur lors de la prescription d'almotriptan à des femmes enceintes.
Allaitement
On ne dispose pas de données sur l'excrétion d'almotriptan dans le lait maternel. Des études réalisées chez des rats ont montré que l'almotriptan et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait.
Dès lors, la prudence est de rigueur si l'on prescrit de l'almotriptan au cours de la période d'allaitement. L'exposition du nouveau-né peut être limitée à un minimum en suspendant l'allaitement pendant 24 heures après la prise d'almotriptan.

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

Les effets de l'almotriptan sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Mais étant donné qu'une crise de migraine peut s'accompagner de somnolence et que l'almotriptan peut avoir la somnolence comme effet indésirable, la prudence est de rigueur chez les patients qui doivent exécuter des tâches compliquées.

4.8 Effets indésirables

Almogran a été évalué dans des études cliniques chez plus de 2.700 patients au cours d'une période allant jusqu'à 1 an. Les effets indésirables les plus fréquents à la dose thérapeutique étaient des vertiges, de la somnolence, des nausées, des vomissements et de la fatigue. Aucun effet secondaire ne s'est manifesté à une incidence supérieure à 1,5 %.
Les réactions indésirables suivantes ont été évaluées dans les études cliniques et/ou rapportées pendant la période post-commercialisation. Elles ont été reprises par classe de système d'organes (CSO) et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme: très fréquentes (≥ 1/10), fréquentes (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquentes (≥ 1/1000 à < 1/100), rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (≤ 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes/organes	Fréquent	Peu fréquent	Très rares	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité (y compris angio-œdème) Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	vertiges somnolence	paresthésies céphalées		crise d'épilepsie
Affections oculaires				Troubles visuels* Vision floue *
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes		
Affections cardiaques		palpitations	vasospasmes coronaires infarctus myocardique tachycardie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		sensation d'oppression dans la gorge		
Affections gastro-intestinales	nausées vomissements	diarrhée dyspepsie bouche sèche		Ischémie intestinale
Affections musculo-squelettiques et systémiques		myalgies douleurs osseuses		
Troubles généraux	fatigue	douleur dans la poitrine faiblesse		

* Toutefois, des troubles visuels peuvent également survenir pendant 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients ayant reçu 150 mg (la dose la plus élevée que l'on ait administrée aux patients) était la somnolence.
Un surdosage doit être traité de manière symptomatique et il faut soutenir les fonctions vitales. Etant donné que la demi-vie d'élimination est d'environ 3,5 heures, la surveillance doit être poursuivie au moins pendant 12 heures ou jusqu'à disparition des signes et symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antimigraineux. Agoniste sélectif 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 médient la vasoconstriction de certains vaisseaux sanguins crâniens, comme l'ont démontré des études sur des préparations isolées de tissus humains. L'almotriptan agit également au niveau du système trigémino-vasculaire: il inhibe l'extravasation de protéines plasmatiques au départ des vaisseaux sanguins de la dure-mère après stimulation du ganglion trigéminé, une caractéristique de l'inflammation des neurones; ces phénomènes inflammatoires semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de la migraine. L'almotriptan n'a pas d'effet significatif sur d'autres sous-types de récepteurs 5-HT et n'a pas d'affinité significative pour les sites de liaison de l'adrénaline, de l'adénosine, de l'angiotensine, de la dopamine, de l'endothéline ou de la tachykinine.

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité de l'almotriptan dans le traitement aigu des crises de migraine a été démontrée dans 4 études cliniques multicentriques, contrôlées par placebo, chez plus de 700 patients ayant reçu une dose de 12,5 mg. La douleur a commencé à diminuer 30 minutes après l'administration, et le pourcentage de réponse (réponse = diminution de l'intensité de la céphalée de modérée/sévère à légère, voire nulle) après 2 heures atteignait 57-70 % avec l'almotriptan versus 32-42 % sous placebo. En outre, l'almotriptan soulageait les vomissements, les nausées, la photophobie et la phonophobie associés aux crises de migraine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'almotriptan est bien absorbé. La biodisponibilité atteint environ 70 %. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint environ 1,5 à 3,0 heures après la prise. La prise de nourriture n'a aucune influence sur la vitesse et le degré d'absorption. Chez les volontaires en bonne santé, ayant reçu des doses orales uniques de 5 mg à 200 mg, les valeurs de la C_{max} et l'AUC étaient proportionnelles à la dose, ce qui indique une pharmacocinétique linéaire. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) atteint environ 3,5 heures chez les volontaires en bonne santé. Rien n'indique que le sexe aurait une influence sur la pharmacocinétique de l'almotriptan.

Plus de 75 % de la dose administrée est excrété dans l'urine, le reste l'étant dans les fèces. Environ 50 % de l'almotriptan excrété par voie urinaire et fécale se retrouve sous forme inchangée. La principale voie de biotransformation est la désamination oxydative par la monoamine-oxydase (MAO-A) jusqu'au métabolite acide indolacétique. L'almotriptan est également métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (iso-enzymes 3A4 et 2D6) et par la flavine mono-oxygénase. Aucun métabolite n'est significativement actif sur le plan pharmacologique.
Après l'administration d'une dose intraveineuse d'almotriptan à des volontaires en bonne santé, le volume de distribution moyen atteignait 195 l, la clairance totale moyenne était de 40 l/h et la demi-vie moyenne d'élimination était de 3,4 h. La clairance rénale (CL_R) représentait environ 2/3 de la clairance totale et il est probable que la sécrétion par les tubules rénaux joue également un rôle. La CL_R est bien corrélée à la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance légère (clairance de créatinine 60-90 ml/min.), modérée (clairance de créatinine 30-59 ml/min.) et sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min.). Le $t_{1/2}$ moyen n'augmente de manière statistiquement et cliniquement significative que chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (jusqu'à 7 heures). Par rapport aux personnes en bonne santé, le pic de concentration plasmatique (C_{max}) de l'almotriptan augmentait de 9 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, de 84 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et de 72 % en cas d'insuffisance rénale sévère; l'exposition (AUC) augmentait de 23 %, 80 % et 195 %, respectivement. D'après ces résultats, la clairance totale de l'almotriptan diminuait de 20 %, 40 % et 65 %, respectivement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Comme on pouvait s'y attendre, la clairance totale (CL) et rénale (CL_R) chez les volontaires âgés en bonne santé diminuait par rapport à un groupe contrôle jeune, mais cette diminution n'était pas cliniquement significative.
D'après les mécanismes de clairance de l'almotriptan chez l'homme, l'almotriptan est éliminé pour environ 45 % via le métabolisme hépatique. Même si ces mécanismes d'élimination étaient totalement bloqués ou perturbés, les taux plasmatiques d'almotriptan doubleraient tout au plus par rapport à l'état d'équilibre, dans l'hypothèse où la fonction rénale (et la clairance rénale de l'almotriptan) n'est pas influencée par l'insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, la C_{max} double et l'AUC sera environ triplée par rapport aux volontaires en bonne santé. Les modifications maximales des paramètres pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique significative ne seront peut-être pas plus importantes que ça. Dès lors, la pharmacocinétique de l'almotriptan n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de pharmacovigilance, les études sur la toxicité de doses répétées et la toxicité pour la reproduction, on n'a observé d'effets secondaires qu'à une exposition dépassant largement l'exposition maximale chez l'homme.
L'almotriptan n'a pas provoqué d'activité mutagène dans une batterie standard d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, et il n'avait aucun effet cancérogène dans les études réalisées sur des souris et des rats.
Comme d'autres agonistes des récepteurs 5-$HT_{1B/1D}$, l'almotriptan est lié à la mélanine. Cependant, on n'a pas observé d'effets indésirables sur les yeux après un traitement chez des chiens pendant une période de 1 an.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau du comprimé:
mannitol (E421)
cellulose microcristalline
povidone
glycolate d'amidon sodique
stéarylfumarate de sodium
Pelliculage:
hydroxypropylméthylcellulose
dioxyde de titane (E171)
polyéthylèneglycol 400
cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 2, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 et 18 comprimés sous plaquettes en aluminium/aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Espagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE217883

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

Date de première autorisation : 09 octobre 2000
Date de dernier renouvellement : décembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2024