

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-ALMOTRIPTAN

Comprimés d'almotriptan

6,25 mg et 12,5 mg

d'almotriptan (sous forme de malate d'almotriptan)

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Traitement antimigraineux

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 15 juin 2016

Numéro de contrôle : 195564

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE.....	28
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
BIBLIOGRAPHIE	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

Pr MYLAN-ALMOTRIPTAN

(malate d'almotriptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 6,25 mg ou 12,5 mg	Hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, et dioxyde de titane

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (patients âgés de plus de 18 ans)

Les comprimés MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) sont indiqués pour le traitement aigu de la migraine, avec ou sans aura.

MYLAN-ALMOTRIPTAN n'est pas destiné au traitement préventif de la migraine, ni au traitement de la migraine hémiplégique, ophthalmoplégique ou basilaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-ALMOTRIPTAN n'ont pas été établies dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton qui se développent chez des sujets âgés, surtout de sexe masculin.

MYLAN-ALMOTRIPTAN doit être prescrit uniquement en présence d'un diagnostic de migraine clairement établi. Si la première dose de MYLAN-ALMOTRIPTAN ne produit aucun effet sur la crise, on recommande de reconsidérer le diagnostic de migraine avant d'administrer MYLAN-ALMOTRIPTAN pour traiter des crises ultérieures.

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

MYLAN-ALMOTRIPTAN est indiqué pour le traitement aigu de la douleur de la migraine chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans qui ont des antécédents de crises migraineuses, avec

ou sans aura, d'une durée habituelle de quatre heures ou plus (en l'absence de traitement). L'efficacité de MYLAN-ALMOTRIPTAN sur les symptômes associés à la migraine comme les nausées, la photophobie et la phonophobie n'a pas été établie.

Enfants (patients âgés de moins de 12 ans)

MYLAN-ALMOTRIPTAN n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Les études cliniques réalisées avec MYLAN-ALMOTRIPTAN n'ont pas inclus suffisamment de sujets de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. De façon générale, on fera preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer à un patient âgé et on instaurera habituellement le traitement avec une dose à la limite inférieure de la gamme posologique, pour tenir compte de la plus grande fréquence de dysfonction rénale, cardiaque et hépatique dans cette population, ainsi que de maladies concomitantes ou de la prise d'autres médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations spéciales**).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) est contre-indiqué:

- chez les patients ayant une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie;
- chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de cardiopathie valvulaire ou d'arythmie cardiaque (plus particulièrement de tachycardie). En outre, les patients présentant d'autres maladies cardiovasculaires sous-jacentes graves (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne devraient pas recevoir MYLAN-ALMOTRIPTAN. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, entre autres, tout type d'angine de poitrine (p. ex. angor d'effort stable et angines angiospastiques telles que l'angor de Prinzmetal), toute forme d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, mais sans y être restreints, les accidents vasculaires cérébraux de tout type et les ischémies cérébrales transitoires (ICT). Les maladies vasculaires périphériques comprennent, sans y être restreintes, l'angor intestinal et le syndrome de Raynaud (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- chez les patients présentant une hypertension non maîtrisée, étant donné que MYLAN-ALMOTRIPTAN peut faire augmenter la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

- MYLAN-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré dans les 24 heures d'un traitement avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou avec un médicament contenant de l'ergotamine ou un agent du type ergot, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide;
- chez les patients souffrant de migraine hémiplésique, ophtalmoplégique ou basilaire;
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) doit être prescrit uniquement en présence d'un diagnostic de migraine clairement établi.

MYLAN-ALMOTRIPTAN doit être administré avec prudence aux patients atteints de maladies qui peuvent modifier l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, comme ceux qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée ou une insuffisance rénale (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Céphalée par surconsommation de médicaments : La surconsommation de médicaments contre les crises de migraine a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalées par surconsommation de médicaments, CSM) chez des patients prédisposés. Les céphalées par surconsommation de médicaments peuvent se manifester sous forme de céphalées quotidiennes ressemblant à des migraines ou d'une augmentation marquée de la fréquence des crises migraineuses. Il peut être nécessaire de procéder à la désintoxication des patients, notamment par le retrait des médicaments surconsommés, et le traitement des symptômes de sevrage (qui déclenche souvent l'aggravation transitoire des céphalées).

Hypersensibilité aux sulfamides

Il importe de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'almotriptan aux patients présentant une hypersensibilité aux sulfamides. La structure chimique de l'almotriptan renferme un groupe sulfonyle, différant donc de celle des sulfamides. La sensibilité croisée à l'almotriptan chez les patients allergiques aux sulfamides n'a pas été évaluée.

Capacité d'utiliser des machines et de conduire des véhicules

MYLAN-ALMOTRIPTAN peut causer des étourdissements, de la somnolence, des troubles visuels et d'autres symptômes liés au SNC, qui pourraient nuire à la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Les patients doivent être avertis d'éviter de conduire un véhicule, d'utiliser des machines complexes ou de pratiquer des activités dangereuses avant d'être

raisonnablement certains que MYLAN-ALMOTRIPTAN n'exerce pas d'effet nuisible sur eux.

Cancérogénicité et mutagénicité

Le potentiel cancérogène de l'almotriptan a été évalué après administration de l'agent par gavage oral pendant une période durant jusqu'à 103 semaines chez des souris (à des doses s'élevant jusqu'à 250 mg/kg/jour) et chez des rats pendant une période durant jusqu'à 104 semaines (à des doses s'élevant jusqu'à 75 mg/kg/jour). Ces doses étaient associées à une aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques du médicament mère environ 40 et 78 fois plus importante, pour les souris et les rats respectivement, que l'ASC plasmatique observée chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg. En raison des taux de mortalité élevés observés dans ces deux études (qui atteignaient la significativité statistique dans le cas des souris femelles recevant la dose élevée), toutes les rates, toutes les souris mâles et toutes les souris femelles recevant la dose élevée ont été sacrifiées entre la semaine 96 et la semaine 98 de l'étude. Les investigateurs n'ont pas observé d'augmentation de fréquence des tumeurs liée à l'administration d'almotriptan.

L'almotriptan ne s'est pas révélé mutagène, avec ou sans activation métabolique, lors de deux tests de mutation génique, le test d'Ames et le test *in vitro* du lymphome murin associé au locus de la thymidine. L'almotriptan ne s'est pas révélé clastogène dans deux tests de cytogénétique *in vitro* réalisés avec des lymphocytes humains et le test *in vivo* du micronoyau chez la souris. Lors d'essais cytogénétiques *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'almotriptan a provoqué une faible réponse positive peu concluante.

Appareil cardiovasculaire

Risque d'ischémie et/ou d'infarctus du myocarde et d'autres manifestations cardiaques indésirables

En raison du risque d'angiospasmе coronarien associé à cette classe de composés (les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}), on ne doit pas prescrire MYLAN-ALMOTRIPTAN aux patients présentant une coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est fortement recommandé de ne pas prescrire les agonistes des récepteurs 5-HT₁ (y compris MYLAN-ALMOTRIPTAN) à des patients qui pourraient présenter une coronaropathie non diagnostiquée en raison de la présence de facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux marqués de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou physiologique chez la femme, âge supérieur à 40 ans chez l'homme), à moins qu'un examen cardiovasculaire n'offre des résultats cliniques indiquant de façon satisfaisante que le patient est raisonnablement exempt de coronaropathie et de myocardiopathie ischémique et de tout autre problème cardiovasculaire sous-jacent important. La sensibilité des techniques diagnostiques pour détecter les maladies cardiovasculaires ou toute prédisposition à l'angiospasmе coronarien est au mieux limitée. Si, pendant l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux du patient, l'électrocardiogramme (ECG) ou d'autres examens indiquent ou concordent avec la présence d'un angiospasmе coronarien ou d'une ischémie du myocarde, on ne doit pas administrer

MYLAN-ALMOTRIPTAN (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est cependant possible que ces examens n'identifient pas chaque patient atteint de cardiopathie : dans de très rares cas, des manifestations cardiaques graves, telles qu'un infarctus du myocarde ou une ischémie coronarienne, se sont produites chez des patients n'ayant présenté aucun signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie mais dont les résultats de l'évaluation cardiovasculaire sont satisfaisants, on recommande fortement d'administrer la première dose d'un traitement par MYLAN-ALMOTRIPTAN en milieu clinique, comme au bureau du médecin ou dans un établissement doté de personnel médical, à moins que le patient n'ait déjà reçu de l'almotriptan lors d'un traitement antérieur. Comme l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de tout symptôme clinique, on doit considérer la possibilité d'obtenir un ECG immédiatement après l'administration de la première dose de MYLAN-ALMOTRIPTAN chez un patient présentant des facteurs de risque. Toutefois, l'absence d'effets cardiovasculaires dus au médicament lors de la dose initiale n'exclut pas la possibilité que des effets de ce genre apparaissent lors de prises ultérieures.

En cas de symptômes correspondant à l'angine de poitrine survenant après l'utilisation de MYLAN-ALMOTRIPTAN, on recommande de procéder à une évaluation par ECG afin de déceler tout changement de genre ischémique.

Chez les patients qui utilisent MYLAN-ALMOTRIPTAN de façon intermittente à long terme et qui présentent ou développent des facteurs de risque de coronaropathie comme ceux décrits plus haut, il est recommandé de procéder à une évaluation cardiovasculaire à intervalles réguliers pendant l'utilisation de MYLAN-ALMOTRIPTAN.

L'approche systématique décrite ci-dessus a pour but de réduire le risque que des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée ne soient exposés par inadvertance à MYLAN-ALMOTRIPTAN.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, on a signalé des sensations de constriction, de douleur, de pression et de pesanteur dans la région précordiale, la gorge, le cou et la mâchoire après un traitement par le malade d'almotriptan. Dans les essais cliniques, ces réactions n'ont pas été associées à des arythmies ni à des anomalies d'ECG indiquant une ischémie. Comme les médicaments de cette classe, y compris MYLAN-ALMOTRIPTAN, peuvent provoquer un angiospasme coronarien chez les patients qui développent des signes ou symptômes suggérant une angine de poitrine après l'administration du médicament, on recherchera la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angor de Prinzmetal avant d'envisager l'administration d'autres doses du médicament. Ces patients doivent être suivis par électrocardiographie si on reprend l'administration du médicament et que des symptômes similaires réapparaissent. Pareillement, les patients qui développent d'autres symptômes ou signes évoquant une baisse de débit artériel, comme un syndrome d'angor intestinal ou un syndrome de Raynaud, après l'utilisation de n'importe quel agoniste des récepteurs 5-HT₁ doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie (voir CONTRE-INDICATIONS et

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Manifestations cardiaques et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

Des manifestations cardiaques indésirables graves, y compris l'infarctus du myocarde aigu, ont été signalées dans les heures suivant l'administration d'almotriptan. Des troubles du rythme cardiaque ayant menacé le pronostic vital ou ayant entraîné la mort ont été signalés dans les heures suivant l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. En raison des mécanismes pharmacodynamiques communs des agonistes des récepteurs 5-HT₁, il faut tenir compte de la possibilité d'effets cardiovasculaires du genre décrit ci-après pour tous les agents de cette classe.

Étant donné l'utilisation fréquente de ces agents chez les patients souffrant de migraine, l'incidence de ces manifestations reste extrêmement faible.

Le malade d'almotriptan peut causer l'angiospasm coronarien. À une occasion, au moins, une manifestation de ce genre s'est produite chez un patient n'ayant aucun antécédent cardiaque et confirmé exempt de maladie coronarienne.

Les patients atteints d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles des voies accessoires de conduction cardiaque ne devraient pas recevoir MYLAN-ALMOTRIPTAN.

Expérience avec l'almotriptan en précommercialisation

Parmi les 3865 sujets/patients qui ont reçu du malade d'almotriptan lors des essais cliniques en précommercialisation, une patiente a été hospitalisée pour observation après qu'un ECG prévu ait indiqué des anomalies (ondes T négatives sur les dérivations gauches) 48 heures après avoir pris une dose unitaire de 6,25 mg de malade d'almotriptan. Cette femme de 48 ans avait précédemment pris trois doses du produit pour d'autres crises migraineuses. Au moment où l'ECG présentait des anomalies, les enzymes myocardiques étaient normales. On a établi que cette patiente avait eu une ischémie du myocarde et on a également appris qu'elle avait des antécédents familiaux de coronaropathie. Un ECG réalisé deux jours plus tard était normal, tout comme la coronarographie réalisée par la suite. La patiente s'est remise sans autre incident.

Expérience avec l'almotriptan en postcommercialisation

Des manifestations cardiovasculaires graves ont été signalées en association avec l'utilisation du malade d'almotriptan. Cependant, en raison de la nature non contrôlée de la surveillance en postcommercialisation, il est impossible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui étaient réellement attribuables à l'almotriptan, ni d'évaluer de façon probante la causalité pour les cas individuels (voir EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS EN POSTCOMMERCIALISATION).

Manifestations cérébrovasculaires et décès associés aux agonistes des récepteurs 5-HT₁

Des hémorragies cérébrales, des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des accidents vasculaires cérébraux et autres manifestations cérébrovasculaires ont été signalés chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces manifestations ont parfois entraîné la mort. Dans un certain nombre de cas, il semble possible que les manifestations cérébrovasculaires aient été primaires et qu'on ait administré l'agoniste des récepteurs 5-HT₁ en pensant que les symptômes présentés étaient dus à une migraine, alors que tel n'était pas le cas. Il faut s'assurer d'exclure toute autre affection neurologique grave avant de traiter la céphalée chez des patients qui n'ont pas été diagnostiqués précédemment comme migraineux ou pour qui la céphalée diffère des crises habituelles. Le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si la prise d'almotriptan ne produit aucun effet. On doit noter toutefois que les patients souffrant de migraine peuvent présenter un plus grand risque de certaines manifestations cérébrovasculaires, comme l'accident vasculaire cérébral, l'hémorragie cérébrale ou l'ischémie cérébrale transitoire.

Autres manifestations de type angiospastique

Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent entraîner des réactions angiospastiques autres que l'angiospasm coronarien. L'ischémie vasculaire périphérique et l'ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante ont été signalées en association avec la prise d'agonistes des récepteurs 5-HT₁.

Augmentation de la tension artérielle

Des hausses marquées de la tension artérielle générale, y compris des crises hypertensives, ont été signalées dans des cas rares chez des patients présentant ou non des antécédents d'hypertension qui étaient traités par d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. MYLAN-ALMOTRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, le malade d'almotriptan doit être administré avec prudence, car des élévations transitoires de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez un petit groupe de patients. Des sujets volontaires ont présenté de légères hausses des pressions systolique et diastolique moyennes (de 0,21 et 1,35 mm Hg, respectivement) au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan, par comparaison avec des sujets recevant un placebo. L'effet du malade d'almotriptan sur la tension artérielle a également été évalué chez des patients dont l'hypertension était normalisée à l'aide de médicaments. Dans cette population, les hausses moyennes des pressions systolique et diastolique au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan étaient de 4,87 et de 0,26 mm Hg, respectivement, par comparaison avec un placebo. Les légères hausses tensionnelles observées chez les volontaires et chez les sujets dont l'hypertension était bien normalisée n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Études spéciales sur la pharmacologie cardiovasculaire d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁

Pendant une angiographie sur des sujets (n = 10) chez qui on soupçonnait une coronaropathie, l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ a entraîné une augmentation de 8 % de la pression aortique, une augmentation de 18 % de la pression artérielle pulmonaire et une augmentation de 8 % de la résistance vasculaire générale. De plus, quatre sujets ont signalé une légère douleur ou oppression thoracique. Trois des sujets ont subi une augmentation cliniquement significative de la tension artérielle (dont deux qui ont souffert également de douleur ou de malaise thoracique). Les résultats de l'angiographie diagnostique ont révélé que neuf des sujets présentaient des artères coronaires normales et qu'un autre était atteint d'une coronaropathie sans importance.

Lors d'une autre étude menée avec le même médicament, des patients migraineux (n = 35) ne présentant aucune maladie cardiovasculaire ont été soumis à des évaluations d'irrigation du myocarde par tomographie par émission de positons pendant l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg en l'absence de crise migraineuse. On a observé une diminution de la réserve de vasodilatation coronarienne (~ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~ 20 %) et une diminution du débit hyperémique du myocarde (~ 10 %). La portée de ces observations sur l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ n'est pas connue.

Le malade d'almotriptan n'a pas fait l'objet d'études de ce type. Toutefois, étant donné que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ partagent des mécanismes pharmacodynamiques communs, il faudrait envisager la possibilité de réactions cardiovasculaires du genre cité ci-dessus lors de l'utilisation de tout agent de cette classe pharmacologique.

Pharmacodépendance et tolérance

Bien qu'on n'ait pas évalué de façon spécifique le risque de pharmacodépendance du malade d'almotriptan, aucun usage abusif, aucune apparition de tolérance, aucun signe de retrait ni de conduite toxicophile n'a été observé chez les patients qui ont reçu du malade d'almotriptan lors des essais cliniques ou de leurs prolongations. En tant que classe de médicaments, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} n'ont pas été associés à la toxicomanie.

Affections endocriniennes et métabolisme

Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique mettant la vie en danger ont été signalés avec l'utilisation concomitante de triptans et d'un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (ISRS) / d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN). Si un traitement concomitant avec MYLAN-ALMOTRIPTAN et un ISRS (p. ex. fluoxétine, proxétine, sertraline) ou un ISRSN (p. ex. venlafaxine) est cliniquement justifié, il est recommandé d'assurer une surveillance appropriée du patient, particulièrement au début du traitement et à chaque augmentation de la dose. Le syndrome sérotoninergique peut notamment se manifester par des changements de l'état psychique (p. ex., agitation, hallucinations, coma), une ataxie vasomotrice

(p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hypothermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Dysfonction hépatique/biliaire/pancréatique

MYLAN-ALMOTRIPTAN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, et il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS). La dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 12,5 mg sur 24 heures, et il est recommandé de commencer par une dose de 6,25 mg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles neurologiques

Il faut s'assurer d'exclure toute autre affection neurologique grave avant de traiter la céphalée chez des patients qui n'ont pas été diagnostiqués précédemment comme migraineux ou pour qui la céphalée diffère des crises habituelles. On a signalé de rares cas de patients ayant reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁ pour une céphalée sévère qui, par la suite, s'est révélée secondaire à une lésion neurologique évolutive. Dans le cas de patients récemment diagnostiqués ou de patients présentant des symptômes atypiques, le diagnostic de migraine doit être reconsidéré si la première dose de MYLAN-ALMOTRIPTAN ne produit aucun effet.

Troubles ophtalmologiques

Opacités cornéennes

Lors d'une étude de toxicité sur l'almotriptan administré par voie orale pendant une période de 52 semaines, trois chiens mâles (sur un total de 14 chiens traités) ont eu de légères opacités cornéennes observées après 51 semaines de traitement, mais non après 25 semaines. Les doses correspondant à l'apparition de ces manifestations étaient de 2, 5 et 12,5 mg/kg/jour. Chez le chien touché dans le groupe ayant reçu 12,5 mg/kg/jour, l'opacité s'est résorbée après une période de quatre semaines sans médicament. L'exposition systémique (ASC plasmatique) au médicament mère à 2 mg/kg/jour correspondait à environ 2,5 fois l'exposition obtenue chez les êtres humains recevant la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg. Une dose n'entraînant aucun effet n'a pas été déterminée.

Troubles rénaux

MYLAN-ALMOTRIPTAN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave. La dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 12,5 mg sur 24 heures, et la dose initiale devrait être de 6,25 mg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sensibilité et résistance

De rares réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) se sont produites chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. De telles réactions peuvent mettre la vie du patient en danger ou être fatales. En général, les réactions d'hypersensibilité aux médicaments risquent davantage de se produire chez des individus ayant des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Étant donné la possibilité de réactions d'hypersensibilité croisée, le malade d'almotriptan ne doit pas être utilisé chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles sexuels et de la reproduction

Quand des rates ont reçu de l'almotriptan par gavage oral à raison de 25, 100 et 400 mg/kg/jour avant et pendant la période d'accouplement et jusqu'à l'implantation, on a observé une prolongation du cycle œstral avec la dose de 100 mg/kg/jour (exposition correspondant, en mg/m², à environ 40 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg). Aucun effet sur la fécondité des rates n'a été observé avec des doses de 25 mg/kg/jour (exposition correspondant à environ 10 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée). Aucun effet défavorable n'a été observé chez les rats mâles recevant 400 mg/kg/jour (exposition correspondant, en mg/m², à 160 fois l'exposition chez l'être humain).

Affections cutanées

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

Quand on a administré des doses orales unitaires de 5 mg/kg d'almotriptan radiomarqué à des rats pigmentés, la demi-vie d'élimination de la radioactivité des yeux a été de 22 jours, ce qui suggère que l'almotriptan et/ou ses métabolites pourraient se fixer à la mélanine oculaire. Comme l'almotriptan pourrait progressivement s'accumuler dans les tissus riches en mélanine, il est possible que son utilisation à long terme entraîne des effets toxiques dans ces tissus. Aucun effet oculaire indésirable n'a toutefois été signalé en association avec le traitement par l'almotriptan dans les études de toxicité. Bien que les essais cliniques n'aient pas inclus de surveillance de la fonction visuelle et qu'aucune recommandation spécifique n'ait été faite concernant la surveillance de la fonction visuelle, les prescripteurs doivent tenir compte de la possibilité d'effets ophtalmiques à long terme.

Populations spéciales

Grossesse : Quand l'almotriptan a été administré par voie orale à des rates gravides pendant l'organogenèse, à des doses de 125, 250, 500 et 1000 mg/kg/jour, on a observé une augmentation du nombre d'embryons morts avec la dose de 1000 mg/kg/jour (l'exposition maternelle, basée sur l'ASC plasmatique du médicament mère, était environ 958 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg). On a observé une augmentation de l'incidence des variations squelettiques (diminution de l'ossification) chez les fœtus à des doses supérieures à la dose sans effet observable chez les rats, soit 125 mg/kg/jour

(exposition maternelle correspondant à 80 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée). Des études similaires réalisées chez la lapine avec l'almotriptan administré à des doses de 5, 20 et 60 mg/kg/jour ont indiqué une augmentation du nombre d'embryons morts à la dose de 60 mg/kg/jour (exposition maternelle, basée sur les mg/m², correspondant à 50 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée). Quand on a administré l'almotriptan à des doses de 25, 100 et 400 mg/kg/jour, à des rates tout au long de la période de gestation et d'allaitement, on a observé qu'avec la dose élevée, la durée de la gestation était prolongée, alors que le nombre et le poids des petits diminuaient (exposition maternelle, basée sur les mg/m², correspondant à 160 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée). La baisse du poids des petits persistait tout au long de la période d'allaitement. Dans cette étude, la dose sans effet observable était de 100 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à 40 fois l'exposition chez l'être humain recevant la dose quotidienne maximale recommandée).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. On ne prescrira donc MYLAN-ALMOTRIPTAN aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement : On ignore si l'almotriptan est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on fera preuve de prudence quand il s'agit de prescrire MYLAN-ALMOTRIPTAN à des femmes qui allaitent. La concentration d'almotriptan dans le lait des rates était jusqu'à 7 fois supérieure à celle du plasma des rats. On peut diminuer l'exposition du nourrisson au médicament en évitant de l'allaiter dans les 24 heures suivant le traitement.

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

La pharmacocinétique du malade d'almotriptan a été évaluée chez des patients adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les paramètres pharmacocinétiques chez les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes, à l'exception de la clairance orale, qui était légèrement plus élevée (voir ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (patients âgés de moins de 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité du malade d'almotriptan chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été évaluées et le malade d'almotriptan n'est pas indiqué chez ces patients.

L'expérience en postcommercialisation avec d'autres triptans comprend un nombre restreint de cas de patients pédiatriques (moins de 12 ans) et adolescents (12 à 17 ans) qui ont éprouvé des manifestations indésirables cliniquement graves qui ressemblaient à des cas cités comme manifestations rares chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS EN POSTCOMMERCIALISATION).

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans) : Les études cliniques réalisées avec le malade d'almotriptan n'ont pas inclus suffisamment de sujets de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. La clairance rénale et la clairance

totale, ainsi que la quantité du médicament excrétée dans l'urine, étaient plus faibles chez les volontaires non migraineux âgés (65 à 76 ans) que chez les volontaires non migraineux jeunes (19 à 34 ans), se traduisant par une demi-vie terminale plus longue et une aire plus importante sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Bien que la clairance de l'almotriptan ait été plus faible chez les volontaires âgés, il n'y avait pas de différence entre les deux populations au niveau de l'innocuité ou de la tolérabilité du médicament (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales). De façon générale, on fera preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer à un patient âgé et on instaurera habituellement le traitement avec une dose à la limite inférieure de la gamme posologique, pour tenir compte de la plus grande fréquence de dysfonction rénale, cardiaque et hépatique dans cette population, ainsi que des maladies concomitantes et de la prise d'autres médicaments (voir INDICATIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé des effets indésirables

Des manifestations cardiaques graves, dont certaines ayant entraîné la mort, sont survenues après l'utilisation d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Ces manifestations sont extrêmement rares et la plupart d'entre elles sont survenues chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Il s'agissait d'angiospasme coronarien, d'ischémie myocardique transitoire, d'infarctus du myocarde, de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des manifestations cardiaques graves, y compris l'infarctus du myocarde, l'angiospasme coronarien et le syndrome prémonitoire, sont survenues après l'utilisation de comprimés de malate d'almotriptan. Ces manifestations sont extrêmement rares et ont été signalées surtout chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Effets indésirables observés en postcommercialisation).

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions très spécifiques, les fréquences des effets indésirables observés au cours de ces essais pourraient ne pas refléter celles observées en pratique clinique et ne doivent pas être comparées aux fréquences signalées lors des essais cliniques avec d'autres médicaments. Les données concernant les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés à la dose et leurs fréquences approximatives.

À l'instar d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, le malate d'almotriptan a été associé à des sensations parfois intenses de pesanteur, d'oppression, de resserrement ou de douleur. Ces sensations peuvent se manifester dans n'importe quelle partie du corps, et notamment dans la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire ou les membres supérieurs.

Des hausses significatives de la tension artérielle générale, y compris des crises hypertensives, ont été signalées à de rares occasions chez des patients, présentant ou non des antécédents d'hypertension, qui étaient traités par d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. MYLAN-ALMOTRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Des sujets volontaires ont présenté de légères hausses des pressions systolique et diastolique moyennes (de 0,21 et 1,35 mm Hg, respectivement) au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan, par comparaison avec des sujets recevant un placebo. L'effet du malade d'almotriptan sur la tension artérielle a également été évalué chez des patients présentant une hypertension normalisée à l'aide de médicaments. Dans cette population, les hausses moyennes des pressions systolique et diastolique au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan étaient de 4,87 et de 0,26 mm Hg, respectivement, par comparaison aux sujets sous placebo. Les légères hausses tensionnelles observées chez les volontaires et chez les sujets à hypertension normalisée n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives (voir aussi CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables ont été évalués lors d'essais cliniques contrôlés incluant 1 840 patients qui ont reçu une ou deux doses de malade d'almotriptan sous forme de comprimés et 386 patients qui ont reçu un placebo.

Les effets indésirables les plus habituels pendant le traitement par le malade d'almotriptan ont été les nausées, la somnolence, les céphalées, la paresthésie et la sécheresse de la bouche. Dans les études ouvertes à long terme, au cours desquelles les patients pouvaient traiter des crises migraineuses multiples pendant des périodes durant jusqu'à un an, 5 % (soit 63 patients sur 1347) ont abandonné les études en raison de manifestations indésirables.

Les tableaux 1 et 2 présentent les manifestations indésirables signalées chez au moins 1 % des sujets traités par le malade d'almotriptan dans les essais cliniques effectués sur des sujets adultes et des sujets adolescents (âgés de 12 à 17 ans), respectivement, et à une incidence plus élevée que chez les sujets recevant un placebo, sans égard au lien de causalité. Ces manifestations reflètent l'expérience acquise dans des conditions de surveillance étroite lors d'essais cliniques réalisés auprès d'une population de patients strictement sélectionnés. En pratique clinique ou dans d'autres essais cliniques, ces taux d'incidence estimatifs pourraient ne pas s'appliquer, étant donné que les conditions d'utilisation du médicament, la façon de signaler les incidents et le genre de patients traités peuvent être différents.

Tableau 1 - Incidence des manifestations indésirables lors des essais cliniques contrôlés chez les adultes (signalées chez au moins 1 % des patients traités par le malade d'almotriptan et ayant une incidence plus élevée que chez les patients recevant un placebo)

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé la manifestation		
	Placebo (n = 386) (%)	Malade d'almotriptan à 6,25 mg (n = 527) (%)	Malade d'almotriptan à 12,5 mg (n = 1313) (%)

Voies digestives			
Nausées	1	1	2
Sécheresse buccale	0,5	1	1
Système nerveux			
Paresthésie	0,5	1	1

Tableau 2 — Manifestations indésirables signalées chez au moins 1 % des patients adolescents traités par le malate d’almotriptan dans un essai clinique contrôlé par placebo et à double insu

Système / organes Effet indésirable	Placebo (n = 172) (%)	Malate d’almotriptan à 6,25 mg (n = 180) (%)	Malate d’almotriptan à 12,5 mg (n = 182) (%)	Malate d’almotriptan à 25 mg (n = 186) (%)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	2	4	3	6
Somnolence	2	< 1	5	3
Céphalées	2	1	2	1
Paresthésie	< 1	< 1	1	1
Troubles digestifs				
Nausées	0	1	3	2
Vomissements	< 1	2	0	2

De façon générale, le malate d’almotriptan est bien toléré. La plupart des manifestations indésirables étaient de faible intensité et passagères, et n’ont pas entraîné d’effets durables. L’incidence de manifestations indésirables lors des essais cliniques contrôlés était indépendante du sexe, du poids, de l’âge, de la présence ou non d’aura et de l’utilisation d’agents préventifs de la migraine ou de contraceptifs oraux. On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l’effet de la race sur l’incidence des manifestations indésirables.

Manifestations indésirables moins fréquentes survenues lors des essais cliniques (< 1 %)

La fréquence des manifestations indésirables moins souvent signalées est présentée plus loin. Toutefois, il n’est pas possible de déterminer de façon fiable le rôle causal du malate d’almotriptan dans ces cas. De plus, les différences au niveau de la notification des manifestations indésirables, la terminologie utilisée pour les décrire, etc. limitent l’utilité des estimations quantitatives de fréquence qui sont présentées. La fréquence des manifestations indésirables correspond au nombre de patients ayant utilisé le malate d’almotriptan dans les essais cliniques contrôlés et ayant signalé la manifestation, divisé par le nombre total de patients

ayant reçu du malade d'almotriptan dans ces études. Toutes les manifestations indésirables signalées sont incluses, sauf celles déjà incluses dans le tableau 1 et celles qui ne sont probablement pas liées à un médicament. Les manifestations sont de plus classées par système organique et présentées par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les manifestations indésirables *fréquentes* surviennent chez au moins 1/100 patients; les manifestations *peu fréquentes* surviennent chez 1/100 à 1/1000 patients, alors que les manifestations *rares* surviennent chez moins de 1/1000 patients.

Adultes

Ensemble de l'organisme : Manifestations *fréquentes* : céphalées. Manifestations *peu fréquentes* : crampe ou douleur abdominale, asthénie, frissons, douleur lombaire, douleur thoracique, douleur cervicale, fatigue et rigidité du cou. Manifestations *rares* : fièvre, photosensibilité.

Appareil cardiovasculaire : Manifestations *peu fréquentes* : vasodilatation, palpitations et tachycardie. Manifestations *rares* : syndrome prémonitoire, anomalies du rythme cardiaque, hypertension et syncope.

Appareil digestif : Manifestations *peu fréquentes* : diarrhée, vomissements et dyspepsie. Manifestations *rares* : baisse de l'appétit, augmentation de l'appétit, colite, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, soif et augmentation de la salivation.

Métabolisme : Manifestations *peu fréquentes* : hyperglycémie et augmentation de la créatine-phosphokinase sérique. Manifestations *rares* : augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase et hypercholestérolémie.

Appareil musculosquelettique : Manifestations *peu fréquentes* : myalgie et faiblesse musculaire. Manifestations *rares* : arthralgie, arthrite et myopathie.

Système nerveux : Manifestations *fréquentes* : étourdissements et somnolence. Manifestations *peu fréquentes* : tremblements, vertige, anxiété, hypoesthésie, agitation, stimulation du SNC, insomnie et tremblement. Manifestations *rares* : changements oniriques, difficulté à se concentrer, problèmes de coordination, symptômes dépressifs, euphorie, hyperréflexie, hypertonie, nervosité, neuropathie, cauchemars et nystagmus.

Voies respiratoires : Manifestations *peu fréquentes* : pharyngite, rhinite, dyspnée, laryngisme, sinusite, bronchite et épistaxis. Manifestations *rares* : hyperventilation, laryngite et étouffements.

Peau : Manifestations *peu fréquentes* : diaphorèse, dermatite, érythème, prurit et éruption cutanée.

Organes des sens : Manifestations *peu fréquentes* : douleur auriculaire, conjonctivite, irritation des yeux, hyperacousie et altération du goût. Manifestations *rares* : diplopie, sécheresse des

yeux, douleur oculaire, otite moyenne, parosmie, scotome et acouphène.

Appareil urogénital : La dysménorrhée était une manifestation *peu fréquente*.

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

Ensemble de l'organisme : Manifestations *peu fréquentes* : asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, malaise, fatigue, bouffées de chaleur, gastro-entérite, augmentation de la température corporelle, léthargie, réaction de photosensibilité, soif, infections urinaires, vasoconstriction et infection virale.

Sang et circulation lymphatique : Manifestations *peu fréquentes* : anémie, éosinophilie, lymphocytose et neutropénie.

Appareil cardiovasculaire : Manifestations *peu fréquentes* : allongement du segment QT à l'électrocardiogramme, rythme nodal, palpitations, arythmie sinusale, extrasystoles supraventriculaires et tachycardie.

Appareil digestif : Manifestations *peu fréquentes* : douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, hypoesthésie buccale et douleurs abdominales hautes.

Métabolisme : Manifestations *peu fréquentes* : anorexie, diabète insulino-dépendant, augmentation du taux sanguin de créatine-phosphokinase et du nombre de monocytes.

Appareil musculosquelettique : Manifestations *peu fréquentes* : crampes musculaires, blessure à un membre, raideurs musculaires, crispation musculaire, rigidité musculosquelettique, myalgie, douleur au cou, douleurs aux extrémités et fracture du poignet.

Système nerveux : Manifestations *peu fréquentes* : hyperesthésie, hypoesthésie, migraine, hyperactivité psychomotrice, tremblements, trismus et vertiges.

Voies respiratoires : Manifestations *peu fréquentes* : toux, gorge sèche, dyspnée, grippe, congestion nasale, nasopharyngite, douleurs pharyngolaryngées, rhinite, sinusite, irritation de la gorge, sensation de constriction du pharynx, infections des voies respiratoires supérieures et respiration sifflante.

Peau : Manifestations *peu fréquentes* : bouffées vasomotrices, prurit généralisé, sudation augmentée, pâleur, prurit, éruptions cutanées, lacération cutanée et augmentation de la température cutanée.

Organes des sens : Manifestations *peu fréquentes* : conjonctivite, vision trouble, douleur auriculaire et otite moyenne.

Appareil urogénital : La dysménorrhée était une manifestation *peu fréquente*.

Innocuité à long terme

Adultes (patients âgés de plus de 18 ans)

Lors d'une étude ouverte de longue durée, 762 patients adultes ont utilisé le malate d'almotriptan pour traiter 13751 crises migraineuses pendant des périodes pouvant atteindre un an. Les migraines pouvaient être traitées soit par une seule dose de malate d'almotriptan à 12,5 mg, soit par une dose initiale de 12,5 mg de malate d'almotriptan suivie d'une seconde dose de 12,5 mg en cas de besoin. Pendant cette étude, 3 % des patients (24 sur 762) se sont retirés à cause d'une expérience indésirable. Les manifestations indésirables les plus fréquentes (se produisant chez plus de 3 % des patients) ont été, par ordre de fréquence décroissant, les suivantes : douleur lombaire (8 %), bronchite (6,4 %), symptômes pseudogrippaux (5,8 %), pharyngite (4,6 %), vomissements (4,2 %), rhinite (4,1 %), douleurs osseuses (3,4 %) et sinusite (3,4 %). Étant donné que cette étude n'était pas contrôlée par placebo, il n'est pas possible de déterminer le rôle causal du malate d'almotriptan de façon concluante.

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

Dans une étude ouverte et de longue durée sur l'innocuité menée auprès d'adolescents, 420 patients ayant des antécédents de migraine avec ou sans aura ont traité chaque crise migraineuse avec une ou deux doses d'almotriptan (12,5 mg chacune) pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Au total, 319 patients (71,4 %) ont terminé l'étude. Dix sujets (2,4 %) s'en sont retirés en raison de l'apparition d'un ou de plusieurs effets indésirables. Les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 2 % des sujets étaient, par ordre décroissant de fréquence : nasopharyngite (12,4 %), sinusite (6,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (6,7 %), douleur pharyngolaryngée (6,4 %), nausée (6,0 %), vomissements (5,5 %), pharyngite streptococcique (4,3 %), congestion nasale (4,0 %), toux (3,8 %), pyrexie (3,6 %), gastro-entérite virale (3,6 %), grippe (3,3 %), infection virale (3,1 %), entorse (2,9 %), pharyngite (2,6 %), douleur abdominale haute (2,4 %) et bronchite (2,1 %). Parmi les manifestations indésirables signalées par 1 % à 2 % des sujets figuraient les étourdissements (1,9 %), la diarrhée (1,9 %), l'insomnie (1,9 %), la dysménorrhée (1,7 %) et la syncope (1,4 %).

Effets indésirables observés en postcommercialisation

Outre les expériences indésirables relevées dans le cadre des essais cliniques portant sur le malate d'almotriptan, les manifestations indésirables suivantes ont été signalées chez des patients utilisant des comprimés de malate d'almotriptan commercialisés dans divers pays depuis leur homologation. Étant donné la nature non contrôlée de la pharmacovigilance, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui ont été réellement causés par le malate d'almotriptan, ni d'évaluer la relation de cause à effet de façon concluante. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, d'après les définitions suivantes :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Des manifestations cardiovasculaires graves survenues dans les quelques heures suivant l'administration de malate d'almotriptan, y compris l'infarctus du myocarde aigu, l'angiospasme coronarien et l'angine de poitrine, ont été signalées.

Le malate d'almotriptan peut, quoique très rarement, provoquer un angiospasme coronarien. Au moins un des cas signalés s'est produit chez un patient n'ayant pas d'antécédents cardiaques et présentant une absence documentée de coronaropathie (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, et PRÉCAUTIONS).

L'expérience en postcommercialisation avec d'autres triptans comprend un nombre restreint de cas de patients pédiatriques (moins de 12 ans) et adolescents (12 à 17 ans) qui ont éprouvé des manifestations indésirables cliniquement graves qui ressemblaient à des cas cités comme manifestations rares chez les adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations spéciales**).

Adultes

Effet indésirable	Cas signalés			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles du système sanguin et lymphatique				
. agranulocytose				X
. hématome spontané				X
Troubles cardiaques				
. vasospasme coronarien				X
. infarctus du myocarde				X

Effet indésirable	Cas signalés			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles de la vision <ul style="list-style-type: none"> . blépharospasme . cécité . hémorragie conjonctivale . trouble lacrymal . mydriase . photopsie. . trouble de la vision (fréquence inconnue) . vision trouble (fréquence inconnue) 				X X X X X X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> . stomatite aphteuse . chéilite . dysphagie . douleur aux lèvres . gonflement des lèvres . gonflement de la langue . ischémie intestinale (fréquence inconnue) 				X X X X X X
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <ul style="list-style-type: none"> . œdème facial . douleur faciale . sensation anormale . hypothermie . malaise . œdème périphérique . sensation de corps étranger . sensation d'oppression . diminution de la réponse thérapeutique 				X X X X X X X X
Troubles du système immunitaire <ul style="list-style-type: none"> . choc anaphylactique . réaction anaphylactoïde 				X X
Blessures, empoisonnement et complications procédurales <ul style="list-style-type: none"> . empoisonnement accidentel . toxicité a divers agents 				X X
Investigations <ul style="list-style-type: none"> . diminution de la tension artérielle 				X

Effet indésirable	Cas signalés			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif <ul style="list-style-type: none"> . spasmes musculaires . crispation musculaire . rigidité musculosquelettique . douleur aux extrémités . douleur à la mâchoire . sensation de lourdeur . douleur osseuse 	X			X X X X X X
Troubles du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> . aphasie . infarctus du tronc cérébral . sensation de brûlure . ischémie cérébrale . convulsion . niveau de connaissance altéré . dysarthrie . dysgueusie . hémiplégie . perte de connaissance . troubles de la mémoire . crises épileptiques partielles avec généralisation secondaire . syndrome sérotoninergique . trouble de la parole 				X X X X X X X X X X X X X X X
Troubles psychiatriques <ul style="list-style-type: none"> . état confusionnel . désorientation . hallucination . hallucination, auditive . trouble panique . sopor . idées suicidaires . syndrome de sevrage 				X X X X X X X X
Troubles rénaux et urinaires <ul style="list-style-type: none"> . urgence mictionnelle . polyurie 				X X

Effet indésirable	Cas signalés			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles de l'appareil génital et des seins <ul style="list-style-type: none"> . douleur mammaire . ménorragie . métrorragie . hémorragie vaginale 				X X X X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux <ul style="list-style-type: none"> . détresse respiratoire . insuffisance respiratoire . fatigue respiratoire 				X X X
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés <ul style="list-style-type: none"> . oedème de Quincke . sueurs froides . hyperhidrose . gonflement du visage . urticaire 				X X X X X
Troubles vasculaires <ul style="list-style-type: none"> . bouffées vasomotrices . pâleur . froideur périphérique . insuffisance vasculaire 				X X X X

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

Effet indésirable	Cas signalés			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles cardiaques <ul style="list-style-type: none"> . bloc de branche . tachycardie sinusale 				X X
Troubles de l'oreille et du conduit auditif <ul style="list-style-type: none"> . vertige 				X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> . nausée 				X

Troubles généraux et anomalies au site d'administration . douleur thoracique . fatigue				X X
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif . rigidité musculosquelettique				X
Troubles du système nerveux . sensation de brûlure . perte de connaissance . syndrome du système pyramidal . somnolence				X X X X
Troubles de l'appareil génital et des seins . sensibilité mammaire				X

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées auprès de volontaires en bonne santé utilisant une dose unitaire de 12,5 mg d'almotriptan et des doses multiples de l'autre médicament. Des études sur les interactions ont été réalisées avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase A, les bêta-bloquants, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs du CYP450 3A4 et du CYP450 2D6. Aucune étude in vivo évaluant l'effet de l'almotriptan sur d'autres médicaments n'a été réalisée.

Interactions avec d'autres médicaments

Tableau 3 - Interactions avérées ou potentielles avec d'autres médicaments

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Médicaments contenant de l'ergot	T	Additif	On a signalé que ces médicaments entraînent des réactions angiospastiques prolongées. Étant donné qu'il existe une théorie selon laquelle ces effets pourraient être additifs, on doit éviter d'utiliser des médicaments contenant de l'ergot ou des substances du type ergot (dihydroergotamine ou méthysergide) et malate d'almotriptan dans les 24 heures l'un de l'autre (voir CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline	C	Syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital	Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés avec l'utilisation concomitante d'un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (ISRS) / d'un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) et de triptans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La co-administration d'almotriptan et de fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, à raison de 60 mg par jour pendant 8 jours, n'a pas eu d'effet sur la clairance de l'almotriptan; les concentrations maximales d'almotriptan ont toutefois été augmentées de 18 %, mais cette différence n'est pas cliniquement significative..
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	EC/T	Baisse de la clairance de l'almotriptan et hausse de la	La co-administration d'almotriptan et de moclobémide (150 mg 2 f.p.j. pendant 8 jours) a entraîné une baisse de 27 % de la clairance de l'almotriptan et une

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		C _{max} . Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Le risque de syndrome sérotoninergique à l'emploi des IMAO ne peut être exclu.	augmentation d'environ 6 % de sa C _{max} . Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Propranolol	EC	Aucun changement significatif.	La co-administration d'almotriptan et de propranolol (80 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours) n'a pas entraîné de changement significatif dans la pharmacocinétique de l'almotriptan.
Vérapamil	EC	Pas d'effet cliniquement significatif	La co-administration d'almotriptan et de vérapamil, un inhibiteur du CYP450 3A4, (un comprimé à libération prolongée à 120 mg b.i.d. pendant 7 jours), a produit une augmentation de 20 % de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps, ainsi qu'une augmentation de 24 % des concentrations plasmatiques maximales d'almotriptan. Ni l'une ni l'autre de ces augmentations n'est cliniquement significative.
Autres agonistes des récepteurs 5-HT _{1B/1D}	EC	Contre-indiqués	L'utilisation concomitante d'autres agonistes des récepteurs 5-HT _{1B/1D} dans les 24 heures d'un traitement avec le malade d'almotriptan est contre-indiquée (voir CONTRE- INDICATIONS).
Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4	EC/T	Additifs	La co-administration d'almotriptan et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, (400 mg, 1 fp.g. pendant 3 jours) a entraîné une augmentation d'environ 60 % de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps et des concentrations plasmatiques maximales de l'almotriptan. Bien qu'on n'ait pas étudié l'interaction entre l'almotriptan et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, ritonavir et érythromycine), on peut s'attendre à une augmentation des concentrations d'almotriptan quand on utilise ce dernier de façon concomitante avec ces médicaments.
Préparations à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)		Les effets indésirables pourraient être plus fréquents lors de l'emploi concomitant avec	

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		les triptans.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions avec les épreuves de laboratoire

L'almotriptan ne semble pas interférer avec les épreuves de laboratoire couramment utilisées. Aucune épreuve de laboratoire spécifique n'est recommandée pour la surveillance des patients recevant de l'almotriptan.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans (voir INDICATIONS).

Insuffisance hépatique

Le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS). Aucune donnée sur l'almotriptan (y compris les données sur la pharmacocinétique) n'a été évaluée chez les insuffisants hépatiques. La baisse maximale prévue de la clairance de l'almotriptan en raison de l'insuffisance hépatique est de 60 %. La dose quotidienne maximale ne devrait donc pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et le traitement devrait être mis en route avec une dose de 6,25 mg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale

La clairance de l'almotriptan était réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La dose quotidienne maximale ne devrait donc pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et le traitement devrait être mis en route avec une dose de 6,25 mg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et réglage de la dose

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans ou plus)

Lors des essais cliniques contrôlés, des doses unitaires de 6,25 mg et de 12,5 mg de malate d'almotriptan se sont révélées efficaces pour le traitement aigu de la migraine chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Chez certains patients adultes, la dose de 12,5 mg tend à être plus efficace (voir ESSAIS CLINIQUES). Toutefois, la dose de 12,5 mg était généralement associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables chez les adolescents. La réponse aux diverses doses de malate d'almotriptan dépend du sujet et on doit donc déterminer la dose à prescrire en fonction de l'individu.

Si la céphalée réapparaît, le patient peut prendre une deuxième dose deux heures après la première, mais sans dépasser deux doses de 12,5 mg par période de 24 heures (maximum de 25 mg par 24 heures). Les essais contrôlés n'ont pas établi de façon certaine l'efficacité d'une seconde dose si la dose initiale est inefficace. On n'a pas non plus établi l'innocuité du produit pour traiter plus de quatre céphalées en moyenne par période de 30 jours.

On ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée d'almotriptan.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les patients et les volontaires qui ont reçu des doses orales uniques de 100 à 150 mg de malate d'almotriptan n'ont pas subi de manifestations indésirables notables. Parmi les effets indésirables observés après l'administration de doses orales uniques de 100 à 150 mg de malate d'almotriptan figuraient la somnolence, les nausées, les vomissements et la gêne thoracique. Pendant les essais cliniques, un patient a ingéré une dose de 62,5 mg sur une période de 5 heures et un autre en a ingéré 100 mg sur une période de 38 heures. Ni l'un ni l'autre n'a eu de réaction indésirable.

Si on se base sur la pharmacologie des agonistes des récepteurs 5-HT₁, une hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves peuvent apparaître après un surdosage. On doit traiter le surdosage de façon symptomatique et maintenir les fonctions vitales. Une surveillance clinique et électrocardiographique sera maintenue pendant au moins 20 heures, même en l'absence de tout symptôme clinique.

On ignore les effets de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale sur les concentrations plasmatiques d'almotriptan.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) est un agoniste sélectif des récepteurs 1B/1D de la 5- hydroxytryptamine (5-HT_{1B/1D}). L'almotriptan se lie avec une affinité élevée aux récepteurs 5- HT_{1D}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1F}. Il a une affinité faible pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇, mais n'a pas d'affinité significative ni d'activité pharmacologique au niveau des récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, des récepteurs alpha- ou bêta-adrénergiques, des sites de fixation de l'adénosine (A₁ et A₂) ou de l'angiotensine (AT₁ et AT₂), des récepteurs dopaminergiques (D₁ et D₂), des sites de fixation de l'endothéline (ET_A et ET_B) ou de la tachykinine (NK₁, NK₂ et NK₃). Le mécanisme d'action exact de l'almotriptan chez l'humain est inconnu.

Pharmacodynamie

D'après les théories actuelles sur l'étiologie de la migraine, les symptômes migraineux seraient dus à une dilatation des vaisseaux crâniens locaux et/ou à la libération de peptides vasoactifs et pro-inflammatoires au niveau des extrémités des nerfs sensitifs dans un système trigéminal activé. L'activité thérapeutique de l'almotriptan dans la migraine est le plus probablement due aux effets agonistes sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux qui se dilatent pendant une crise migraineuse et des terminaisons nerveuses dans le système trigéminal. L'activation de ces récepteurs entraîne une constriction des vaisseaux crâniens, une inhibition de la libération de neuropeptides et une réduction de la transmission

dans les voies nociceptives trigéminales.

Pharmacocinétique

Absorption : L'almotriptan est bien absorbé après l'administration orale. La biodisponibilité moyenne absolue par voie orale est d'environ 70 % et on obtient des concentrations plasmatiques maximales d'environ 40 ng/ml entre 1 et 3 heures après l'administration d'une dose unitaire de 12,5 mg. La rapidité et l'importance de son absorption ne sont pas influencées par la prise concomitante d'aliments ni par son administration pendant une crise migraineuse. L'almotriptan ne subit pas de métabolisation de premier passage marquée.

Distribution : La distribution de l'almotriptan est importante. La fixation de l'agent aux protéines est minimale (environ 35 %) et le volume de distribution apparent moyen est d'environ 180 à 200 litres.

Métabolisme : L'almotriptan est métabolisé selon une voie mineure et deux voies principales. L'une des voies principales est la désamination oxydative par la monoamine-oxydase ou MAO (environ 27 % de la dose) et l'autre est l'oxydation par le système enzymatique du cytochrome P450 (environ 12 % de la dose). La voie mineure correspond à l'effet de la flavine mono-oxygénase. La MAO-A entraîne la formation du métabolite acide indole-acétique, alors que les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450 catalysent l'hydroxylation du noyau pyrrolidine en un intermédiaire qui est lui-même oxydé par l'aldéhyde-déshydrogénase en dérivé acide gamma-aminobutyrique. Ces deux métabolites sont inactifs.

Excrétion : La demi-vie moyenne de l'almotriptan se situe entre 3 et 4 heures. La principale voie d'élimination est par clairance rénale, qui représente 75 % de la dose administrée. Environ 40 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La clairance rénale est environ trois fois le taux de filtration glomérulaire, ce qui reflète un mécanisme actif. Environ 13 % de la dose administrée sont excrétés dans les selles, sous forme inchangée et sous forme métabolisée.

Populations spéciales et conditions

Pédiatrie

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

Une étude de pharmacocinétique avec l'almotriptan a été menée auprès de deux groupes de 18 sujets, le premier composé d'adolescents (âgés de 12 à 17 ans) et le second, d'adultes (âgés de 18 à 55 ans), avec ou sans antécédents de migraine. On n'a observé aucune différence entre les adolescents et les adultes pour ce qui est de la vitesse ou de la magnitude d'absorption de l'almotriptan. La clairance de l'almotriptan ajustée selon le poids était plus élevée chez les adolescents, ce qui a eu pour effet de contrer l'augmentation de l'exposition à laquelle on se serait attendu du fait de leur plus faible poids corporel.

Enfants (patients âgés de moins de 12 ans)

On ne dispose d'aucune donnée chez les enfants de moins de 12 ans. MYLAN-ALMOTRIPTAN n'est pas indiqué chez cette population de patients (voir INDICATIONS).

Gériatrie : La clairance rénale et la clairance totale, ainsi que la quantité de médicament excrétée dans l'urine (10 litres/h, 33 litres/h et 30 %, respectivement) étaient plus faibles chez les volontaires non migraineux âgés (de 65 à 76 ans) que chez les volontaires non migraineux jeunes (de 19 à 34 ans), entraînant une demi-vie terminale plus longue (3,7 h par comparaison avec 3,2 h) et une aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps plus importante (405 ng.h/ml par comparaison avec 325 ng.h/ml) chez les sujets âgés. Toutefois, les différences ne semblent pas significatives au point de vue clinique.

Sexe : Aucune différence significative n'a été observée entre les sexes pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques. On n'a pas comparé les paramètres pharmacocinétiques du malade d'almotriptan entre les deux sexes chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Race : Aucune différence significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques entre les volontaires de race caucasienne et ceux de race afro-américaine. On n'a pas comparé les paramètres pharmacocinétiques du malade d'almotriptan entre les races chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'almotriptan n'a pas été évaluée auprès de cette population. Si on se base sur les mécanismes connus de la clairance de l'almotriptan, la baisse maximale de la clairance de l'almotriptan à prévoir en raison de l'insuffisance hépatique serait de 60 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : La clairance de l'almotriptan était environ 65 % plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl/F = 19,8 litres/h; clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min) et environ 40 % plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl/F = 34,2 litres/h; clairance de la créatinine entre 31 et 71 ml/min) par comparaison avec des volontaires en bonne santé. Les concentrations plasmatiques maximales d'almotriptan augmentaient d'environ 80 % chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

Les paramètres pharmacocinétiques du malade d'almotriptan n'ont pas été étudiés chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et atteints d'insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés MYLAN-ALMOTRIPTAN doivent être conservés à température ambiante contrôlée (15 - 30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) contient du malate d'almotriptan (équivalent à 6,25 mg d'almotriptan) et est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond

et biconvexe avec la gravure « M » sur une face du comprimé et « AL1 » sur l'autre face.
Disponible en flacons de 30 comprimés et en cartons de 6.

MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) contient le malate d'almotriptan (équivalent à 12,5 mg d'almotriptan) et est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond et biconvexe avec la gravure « M » sur une face du comprimé et « AL2 » sur l'autre face.
Disponible en flacons de 30 comprimés et en cartons de 6.

Composition :

Ingrédient médicamenteux : malate d'almotriptan

Ingrédients inactifs : hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

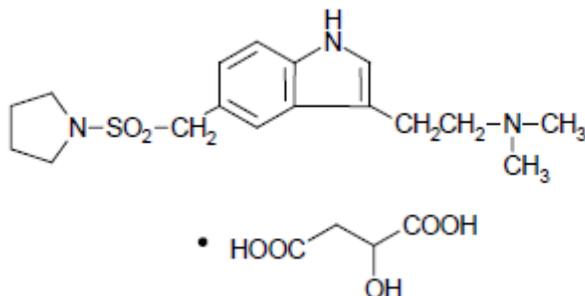
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : malate d'almotriptan

Nom chimique : hydroxybutanedioate de 1-[[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-sulfonyl]-pyrrolidine

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_5$; 469,56

Formule développée :



Présentation : L'almotriptan est une poudre blanche à légèrement jaune.

Solubilité : Soluble dans l'eau et le formamide diméthylque

pKa : 8,2

pH : La solution à 1 % dans l'eau purifiée a un pH de 4,0.

Coefficient de partage : Un coefficient de partage de 0,008 entre l'octanol et l'eau a été déterminé.

UV : UV maximal de 229 nm

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée de type croisé avec permutation, à dose unique et répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux traitements et deux séquences, a été menée en double insu auprès de 32 sujets asiatiques adultes, de sexe masculin, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence d'un comprimé Mylan-Almotriptan (malate d'almotriptan) à 12,5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle d'un comprimé ^{Pr}Axert (malate d'almotriptan) à 12,5 mg (McNeil Consumer Healthcare Division of Johnson & Johnson Inc.).

TABLEAU SYNOPTIQUE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Almotriptan (1x 12,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (ng•hr/mL)	406,31 413,38 (19,1)	389,67 396,59 (19,1)	104,27 %	100,80 % à 107,86 %
ASC_{0-∞} (ng•hr/mL)	422,53 430,23 (19,5)	406,18 414,42 (20,6)	104,02 %	100,66 % à 107,50 %
C_{max} (ng/mL)	50,00 51,10 (21,2)	47,39 48,31 (20,0)	105,51 %	99,61 % à 111,76 %
T_{max}[§] (h)	2,33 (0,50 - 6,00)	2,51 (0,67 - 5,00)		
T_½[€] (h)	5,02 (16,22)	5,08 (16,34)		

* Mylan-Almotriptan, en comprimés de 12,5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† ^{Pr}Axert, en comprimés de 12,5 mg (McNeil Consumer Healthcare Canada) a été acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

L'activité pharmacologique de l'almotriptan dans le traitement de la migraine a été évaluée lors d'essais cliniques de phase II et de phase III.

Protocoles d'étude et caractéristiques démographiques

Adultes (patients âgés de plus de 18 ans)

L'efficacité des comprimés de malate d'almotriptan a été établie dans trois essais multicentriques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo. Les participants à ces études étaient surtout des femmes (86 %) et des sujets de race caucasienne (plus de 98 %), d'un âge moyen de 41 ans (extrêmes de 18 et de 72 ans). On a demandé aux sujets de traiter un mal de tête migraineux modéré à sévère. Puis, les patients ont évalué leur mal de tête deux heures après avoir pris une dose du médicament à l'étude. Si la douleur n'avait pas disparu ou diminué à un niveau d'intensité faible, le patient pouvait prendre un médicament de secours. Si la douleur avait disparu ou diminué à un niveau d'intensité faible deux heures après la prise et était réapparue ou

s'était aggravée dans la période comprise entre deux heures et 24 heures après la prise, on considérait qu'il y avait rechute et on demandait au patient de prendre une deuxième dose du médicament à l'étude. Les essais évaluaient également les symptômes associés : nausées, vomissements, photophobie et phonophobie.

Dans ces études, le pourcentage de patients obtenant une réponse (douleur légère ou nulle) deux heures après le traitement était significativement plus élevé chez les patients qui avaient reçu 6,25 mg ou 12,5 mg de malate d'almotriptan que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Un pourcentage plus élevé de patients ont signalé un soulagement de leur douleur après le traitement avec la dose de 12,5 mg qu'avec la dose de 6,25 mg. Les doses supérieures à 12,5 mg n'ont pas donné de réponse significativement supérieure. Les résultats obtenus sont présentés aux tableaux 5 à 7.

Tableau 4 — Résumé des caractéristiques démographiques pour les essais cliniques menés auprès de sujets adultes.

No d'étude	Placebo	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = effectif)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
1 à 3 (adultes)	Essai multicentrique, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	6,25 mg et 12,5 mg, voie orale, sur 24 h	1602 (88 % des sujets ont terminé l'étude)	41 (18 à 72)	H/F

Résultats des études

Adultes

L'efficacité des comprimés de malate d'almotriptan a été établie dans trois essais multicentriques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo. Les participants à ces études étaient surtout des femmes (86 %) et des sujets de race caucasienne (plus de 98 %), d'un âge moyen de 41 ans (extrêmes de 18 et de 72 ans). On a demandé aux sujets de traiter un mal de tête migraineux modéré à sévère. Puis, les patients ont évalué leur mal de tête deux heures après avoir pris une dose du médicament à l'étude. Si la douleur n'avait pas disparu ou diminué à un niveau d'intensité faible, le patient pouvait prendre un médicament de secours. Si la douleur avait disparu ou diminué à un niveau d'intensité faible deux heures après la prise et était réapparue ou s'était aggravée dans la période comprise entre deux heures et 24 heures après la prise, on considérait qu'il y avait rechute et on demandait au patient de prendre une deuxième dose du médicament à l'étude. Les essais évaluaient également les symptômes associés : nausées, vomissements, photophobie et phonophobie.

Dans ces études, le pourcentage de patients obtenant une réponse (douleur légère ou nulle) deux heures après le traitement était significativement plus élevé chez les patients qui avaient reçu 6,25 mg ou 12,5 mg de malate d'almotriptan que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Dans la première étude, l'almotriptan à 12,5 mg avait un effet supérieur à celui du placebo, dans certains cas dès 30 minutes après l'administration du médicament (comparaison appariée, $p = 0,0485$). Un pourcentage plus élevé de patients ont signalé un soulagement de leur douleur après le traitement avec la dose de 12,5 mg qu'avec la dose de 6,25 mg. Les doses supérieures à 12,5 mg

n'ont pas donné de réponse significativement supérieure. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 5 à 7.

Tableau 5 — Résultats de l'étude 1 chez des sujets adultes.

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des posologies déterminées	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients obtenant une réponse (douleur faible ou absente) 2 heures après le traitement	6,25 mg — 56,3 %* (n = 167) 12,5 mg — 58,5 % ^t (n = 164)	32,5 % (n = 80)

* $p = 0,002$ comparativement au placebo

^t $p < 0,001$ comparativement au placebo

Tableau 6 — Résultats de l'étude 2 chez des sujets adultes.

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des posologies déterminées	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients obtenant une réponse (douleur faible ou absente) 2 heures après le traitement	12,5 mg — 56,5 % [‡] (n = 184)	42,4 % (n = 98)

[‡] $p = 0,008$ comparativement au placebo

Tableau 7 — Résultats de l'étude 3 chez des sujets adultes.

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des posologies déterminées	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients obtenant une réponse (douleur faible ou absente) 2 heures après le traitement	6,25 mg — 57,3 % (n = 360) 12,5 mg — 64,6 % ^t (n = 373)	33,9 % (n = 176)

^t $p < 0,001$ comparativement au placebo

Ces résultats ne peuvent pas être comparés de façon valable avec les résultats des traitements antimigraineux observés dans d'autres études. Les diverses études sont réalisées à des moments différents, avec des échantillons différents de patients et par des investigateurs différents, employant des critères différents et/ou des interprétations différentes des mêmes critères, dans des conditions différentes d'utilisation (dose, schéma posologique, etc.). On peut donc s'attendre à ce que les estimations quantitatives des réponses au traitement et le temps de réponse varient considérablement d'une étude à l'autre.

Chez les patients adultes présentant une photophobie, une phonophobie, des nausées ou des vomissements associés à la migraine au début de l'étude, on a observé une baisse de l'incidence de ces symptômes après l'administration de malate d'almotriptan par comparaison avec un placebo.

Entre deux et 24 heures après la dose initiale du médicament à l'étude, les patients pouvaient prendre un médicament de secours ou une deuxième dose du médicament à l'étude pour soulager

la douleur.

Les patients dans les groupes sous placebo ont pris le médicament de secours plus souvent que ceux appartenant aux groupes sous traitement actif par l'almotriptan.

L'efficacité du malate d'almotriptan n'a pas été influencée par la présence d'une aura, par le sexe, le poids ou l'âge du patient, ni par l'utilisation concomitante des médicaments courants de prophylaxie des migraines (comme les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antidépresseurs tricycliques) ou des contraceptifs oraux. On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l'effet de la race sur l'efficacité du médicament.

Adolescents (patients âgés de 12 à 17 ans)

L'efficacité des comprimés de malate d'almotriptan chez des sujets adolescents a été évaluée dans une étude à double insu, avec répartition aléatoire des sujets, contrôlée par placebo d'une durée de 42 jours et comportant quatre groupes de traitement (malate d'almotriptan à 6,25 mg, à 12,5 mg, à 25 mg et placebo). Les adolescents qui ont participé à cette étude avaient des antécédents d'au moins une année de crises migraineuses avec ou sans aura, avaient entre une et six crises modérées par mois, et étaient majoritairement de sexe féminin (60 %) et de race caucasienne (75 %). Environ 80 % des sujets dans les groupes placebo et almotriptan ont participé à l'étude jusqu'au bout. Les sujets avaient pour consigne de prendre leur dose de médicament dès que possible et pas plus de quatre heures après la survenue d'une crise migraineuse modérée ou sévère. Deux heures après la prise d'une dose du médicament à l'étude, les sujets devaient évaluer l'intensité de leur céphalée. Les symptômes associés à la migraine comme les nausées, la photophobie et la phonophobie étaient également évalués.

Dans cette étude, le pourcentage de sujets ayant obtenu un soulagement de leur douleur deux heures après le traitement était significativement plus élevé dans chacun des deux groupes de malate d'almotriptan que dans le groupe placebo. Les résultats pour le soulagement de la douleur à deux heures dans les groupes 6,25 mg et 12,5 mg sont résumés au tableau 8. La dose de 25 mg n'a été associée à aucun soulagement additionnel de la douleur.

Tableau 8 - Taux de réponse deux heures après le traitement de la céphalée initiale.

N° d'étude	Placebo	Malate d'almotriptan à 6,25 mg	Malate d'almotriptan à 12,5 mg
1	55,3 % 94 sujets sur 170	71,8 %* 127 sujets sur 177	72,9 % ^t 132 sujets sur 181

* $p = 0,001$ comparativement au placebo

^t $p < 0,001$ comparativement au placebo

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un résultat significatif sur le plan statistique, on a noté une baisse de l'incidence de la photophobie et de la phonophobie migraineuses avec l'administration du malate d'almotriptan à 6,25 mg et à 12,5 mg comparativement au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'almotriptan a été développé dans le but d'obtenir un agoniste plus spécifique des récepteurs 5-HT_{1B/1D} qui serait plus efficace et offrirait un profil de manifestations indésirables plus favorable. La pharmacologie de l'almotriptan a été évaluée *in vitro* sur des tissus artériels humains. *In vitro*, l'almotriptan s'est révélé supérieur au sumatriptan dans sa capacité à déclencher la vasoconstriction des artères méningées de l'être humain comme dans son affinité pour ces artères. Les essais ont montré en outre que l'almotriptan a une affinité plus élevée pour les tissus artériels méningés que pour les tissus artériels pulmonaires ou coronariens. L'affinité de l'almotriptan pour les tissus des artères méningées de l'être humain était trois fois plus élevée que celle du sumatriptan. On ne connaît pas la pertinence de ces données *in vitro* pour ce qui est de l'innocuité clinique de l'almotriptan.

L'affinité de l'almotriptan pour les récepteurs sérotoninergiques, à savoir les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}, a été démontrée par déplacement de radioligands dans des préparations membranaires. Des études supplémentaires de liaison aux récepteurs ont étendu la caractérisation de la fixation de l'almotriptan à d'autres sous-types de récepteurs, la seule fixation significative étant observée au niveau des récepteurs muscariniques non sélectifs et des récepteurs des opiacés. L'almotriptan a eu peu ou pas d'affinité pour les récepteurs du peptide apparenté au gène de la calcitonine (CGRP), les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, les récepteurs de l'endothéline et de la tachykinine, ou les récepteurs histaminiques. L'agent était également sans effet sur les sites de captage de l'adénosine, de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les données des études réalisées sur l'établissement de la dose requise ont permis d'établir que les doses de 6,25 mg et de 12,5 mg sont les plus sécuritaires et les plus efficaces pour obtenir le soulagement de la douleur migraineuse et des symptômes associés. Deux études ont évalué l'effet de l'almotriptan sur la résistance vasculaire, la fréquence cardiaque et la tension artérielle chez des chats anesthésiés et ont établi qu'il n'y avait pas de changement systématique de la tension artérielle moyenne ou de la fréquence cardiaque à des doses s'élevant jusqu'à 3 mg/kg, bien que les investigateurs aient observé des hausses tensionnelles passagères dans certains cas. Une augmentation de la résistance vasculaire au niveau de la carotide (276 % de la résistance initiale) a été observée en association avec une baisse du débit sanguin (72 % du débit initial).

On a également montré que l'almotriptan entraîne une baisse, proportionnelle à la dose, du débit sanguin au niveau des anastomoses artérioveineuses.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité ont été réalisées chez le rat et la souris avec des doses uniques administrées par voie orale, intraveineuse et sous-cutanée. Des doses orales uniques de 2000 mg/kg d'almotriptan ont entraîné la mort chez la souris et le rat, mais la dose de 1000 mg/kg ne s'est pas révélée mortelle. Les signes cliniques de toxicité incluaient une ptose palpébrale, des tremblements, une démarche anormale, une mydriase (chez le rat) et des convulsions cloniques, qui précédaient habituellement le décès. On a observé une irritation macroscopique au site

d'injection, chez la souris comme chez le rat, après l'administration des doses sous-cutanées.

Toxicité chronique

Le système nerveux central et le système cardiovasculaire ont été les principaux systèmes organiques affectés par la toxicité de l'almotriptan. Des signes cliniques relevant du système nerveux central et des signes apparentés ont été observés chez les rats recevant des doses orales à partir de 100 mg/kg. Les chiens étaient plus sensibles au médicament et on a observé chez eux des signes et symptômes à partir de doses de 2 mg/kg/jour. Dans une étude de toxicité orale d'une durée de quatre semaines, les chiens ont présenté de nombreux signes cliniques de toxicité environ une heure après l'administration du produit, notamment mydriase, pattes arrière écartées et/ou rigides, instabilité sur les pattes, vocalisation, fréquence cardiaque rapide, hyperactivité, hypersensibilité aux stimuli extérieurs, tremblements, tournoiement, comportement nerveux, excité ou agressif, augmentation de la fréquence respiratoire et larmolement. L'incidence et la sévérité des signes cliniques semblaient être proportionnelles à la dose. La sensibilité des chiens aux effets des triptans sur le système nerveux central a été observée avec d'autres médicaments.

Les signes cardiovasculaires de toxicité chez les chiens mâles et femelles consistaient en une augmentation de la fréquence cardiaque dans l'heure suivant l'administration orale, sous-cutanée ou intraveineuse du médicament. Des changements histologiques au niveau de la glande thyroïde ont été observés chez des rats qui avaient reçu des doses à partir de 400 mg/kg/jour par voie orale. Des changements mineurs au niveau de l'hématologie, de la chimie clinique et de l'analyse d'urine chez le rat et le chien ont été signalés comme pouvant être liés au traitement par l'almotriptan. On n'a toutefois pas pu associer à ces changements des lésions macroscopiques ou microscopiques liées au médicament.

Allaitement

Chez les rates allaitantes recevant de l'almotriptan, le taux de médicament dans le lait était équivalent au taux plasmatique 0,5 heure après l'administration du médicament et sept fois plus élevé que le taux plasmatique six heures après l'administration du médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bou J, Domenech T, Puig J, Heredia A, Gras J, Fernandez-Forner D, Beleta J, Palacios JM. Pharmacological characterization of almotriptan: An indolic 5-HT receptor agonist for the treatment of migraine. *Eur J Pharmacol* 2000;410(1):33-41.
2. Boyce M, Dunn K, Warrington S. Hemodynamic and electrocardiographic effects of almotriptan in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:280-289.
3. Cabarrocas X, Esbri R, Peris F, Ferrer P. Long-term efficacy and safety of oral almotriptan: interim analysis of a 1-year open study. *Headache* 2001;41:57-62.
4. Cabarrocas X, Robert M, Warrington SJ, Zayas JM, et al. Cardiovascular safety of almotriptan in healthy volunteers [résumé]. *Headache* 1999;39(5):346-7.
5. Colman SS, Brod MI, Krishnamurthy A, Rowland CR, Jirgens KJ, Gomez-Mancilla B. Treatment satisfaction, functional status, and health-related quality of life of migraine patients treated with almotriptan or sumatriptan. *Clin Ther* 2001;23:127-145.
6. Cull R. Almotriptan: a balanced approach to migraine. *Hosp Med* 2001;62:96-100.
7. Dahlöf C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, et al. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2001;57:1811-1817.
8. Deleu D, Hanssens Y. Current and emerging second-generation triptans in acute migraine therapy: A comparative review. *J Clin Pharmacol* 2000;40(7):687-700.
9. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM et al. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalgia* 2002;22:453-461.
10. Fleishaker JC, Ryan KK, Carel BJ, Azie NE. Evaluation of the potential pharmacokinetic interaction between almotriptan and fluoxetine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:217-223.
11. Fleishaker JC, Ryan KK, Jansat JM, Carel BJ, Bell DJ, Burke MT, Azie NE. Effect of MAO-A inhibition on the pharmacokinetics of almotriptan, an antimigraine agent in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:437-441.
12. Fleishaker JC, Sisson TA, Carel BJ, Azie NE. Lack of pharmacokinetic interaction between the antimigraine compound, almotriptan, and propranolol in healthy volunteers. *Cephalgia* 2001;21:61-65.
13. Gras J, Bou J, Llenas J, Fernandez AG, Palacios JM. Functional profile of almotriptan in animal models predictive of antimigraine activity. *Eur J Pharmacol* 2000;410(1):43-51.

14. Gras J, Cardelus I, Llenas J, Palacios JM. Cardiovascular safety profile of almotriptan, a new indolic derivative for the treatment of migraine. *Eur J Pharmacol* 2000;410(1):53-59.
15. Pascual J, Falk R, Docekal P, Prusinski A, Jelencsik J, Carbarrocas X, Segarra X, Luria X, Ferrer P. Tolerability and efficacy of almotriptan in the long-term management of migraine. *Eur Neurol* 2001;45:206-213.
16. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: Results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000;20(6):588-96.
17. Robert M, Cabarrocas X, Zayas JM, et al. Overall response of oral almotriptan in the treatment of 3 migraine attacks [résumé]. *Cephalalgia* 1999;19(4):363.
18. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60(6):1259-87.
19. MONOGRAPHIE DE PRODUIT ^{Pr}AXERT®. McNeil Consumer Healthcare Division of Johnson & Johnson Inc., Markham, Ontario, Canada. Numéro de contrôle : 190856. Date de révision : Le 13 avril 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-ALMOTRIPTAN

Comprimés d'almotriptan
6,25 mg et 12,5 mg
d'almotriptan (sous forme de malate d'almotriptan)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-ALMOTRIPTAN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-ALMOTRIPTAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Les comprimés MYLAN-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) sont un médicament utilisé pour le traitement des crises migraineuses chez les adultes et les adolescents âgés de 12 à 17 ans. **MYLAN-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 12 ans.** MYLAN-ALMOTRIPTAN ne doit pas être utilisé de façon continue pour prévenir ou réduire la fréquence de vos crises migraineuses. MYLAN-ALMOTRIPTAN fait partie de la classe de médicaments appelés agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B/1D}.

Décrivez vos symptômes au médecin. Votre médecin décidera si vous souffrez de migraine. Utilisez MYLAN-ALMOTRIPTAN uniquement en cas de crise migraineuse. MYLAN-ALMOTRIPTAN ne doit pas être utilisé pour traiter les maux de tête qui peuvent être dus à d'autres affections plus graves.

Vous trouverez de plus amples renseignements sur la migraine à la fin de ce feuillet.

Qu'est-ce que la migraine et dans quelle mesure est-elle différente des autres maux de tête?

La migraine est un mal de tête pulsatile intense, le plus souvent unilatéral, qui s'accompagne souvent de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière et au son. Selon de nombreux migraineux, la douleur et les symptômes d'une migraine sont plus intenses que la douleur et les symptômes d'un mal de tête ordinaire.

Certains peuvent présenter des symptômes visuels avant l'apparition du mal de tête, comme des éclairs ou des lignes ondulantes, un phénomène qu'on appelle une aura.

Typiquement, les crises migraineuses durent pendant plusieurs heures. Dans des cas exceptionnels, elles peuvent durer plus d'une journée. Elles peuvent se répéter fréquemment. La sévérité et la fréquence des crises migraineuses peuvent varier.

Votre médecin se basera sur vos symptômes pour décider si vous souffrez de migraine.

Qui souffre de migraines?

Les migraines ont tendance à survenir chez les membres d'une même famille. Bien que les hommes et les femmes souffrent de migraines, le problème est plus fréquent chez les femmes.

Qu'est-ce qui peut déclencher une crise migraineuse?

On pense que certains facteurs déclenchent les crises migraineuses chez certaines personnes. Par exemple :

- certains aliments et certaines boissons (p. ex. fromage, chocolat, agrumes, caféine, alcool);
- le stress;
- un changement de comportement (p. ex. pas assez ou trop de sommeil, repas manqués, un changement dans le régime alimentaire);
- des changements hormonaux chez les femmes (p. ex. menstruations).

Vous pourrez peut-être prévenir les crises migraineuses ou en diminuer la fréquence si vous pouvez déterminer spécifiquement ce qui les déclenche. La tenue d'un journal des maux de tête peut vous aider à identifier et à surveiller les facteurs qui pourraient déclencher vos migraines. Une fois que vous aurez identifié les facteurs déclencheurs, vous pourrez modifier votre mode de vie et votre médecin pourra adapter votre traitement.

Les effets de ce médicament :

On pense que la migraine est causée par la dilatation des vaisseaux sanguins dans la tête. MYLAN-ALMOTRIPTAN rétrécit ces vaisseaux et soulage ainsi la douleur et les autres symptômes de la migraine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre MYLAN-ALMOTRIPTAN si :

- vous avez eu une réaction allergique grave à MYLAN-ALMOTRIPTAN ou à l'un de ses ingrédients;
- vous souffrez d'hypertension non normalisée;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque ou avez des antécédents de problèmes cardiaques.
- maladie grave du foie

On ne doit pas utiliser MYLAN-ALMOTRIPTAN dans les 24 heures précédant ou suivant un traitement avec un autre agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D}, comme le naratriptan (Amerge[®]), le rizatriptan (Maxalt[®]), le sumatriptan (Imitrex[®]) ou le zolmitriptan (Zomig[®]), ou avec des médicaments du type ergotamine, comme l'ergotamine (Bellergal[®] Spacetabs[®], Cafegot[®], Ergodryl^{1MC}), la dihydroergotamine (Dihydroergotamine (DHE), Migranal[®]) ou le méthysergide (Sansert[®]). (Les marques indiquées sont les marques de commerce de leurs propriétaires respectifs; elles ne sont pas des marques de commerce de Mylan Pharmaceuticals ULC)

Ingrédient médicamenteux :

Malate d'almotriptan.

Ingrédients non médicinaux :

Hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, et dioxyde de titane.

Présentation :

Comprimés à 6,25 mg et à 12,5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-ALMOTRIPTAN, informez votre médecin ou pharmacien de :

- tout problème médical passé ou présent;
- tout antécédent de tension artérielle élevée, de douleur thoracique, d'essoufflement, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie cardiaque;
- tout facteur de risque de cardiopathie, comme :
 - hypertension ou diabète;
 - taux élevé de cholestérol;
 - obésité;
 - tabagisme;
 - antécédents familiaux de maladie cardiaque;
 - si vous êtes ménopausée;
 - si vous êtes un homme de plus de 40 ans;
- toute allergie que vous avez ou que vous avez eue;
- toute réaction allergique aux sulfamides (demandez à votre médecin si vous ne savez pas exactement ce que sont les sulfamides);
- toute maladie des reins ou du foie;
- votre intention de devenir enceinte ou si vous êtes déjà enceinte;
- votre intention d'allaiter votre enfant ou si vous allaitez déjà votre enfant;
- tout médicament que vous prenez ou prévoyez prendre, y compris les médicaments en vente libre et ceux que vous prenez normalement en cas de migraine.

N'utilisez pas MYLAN-ALMOTRIPTAN si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez être enceinte, si vous essayez de devenir enceinte ou si vous n'utilisez pas de méthode de contraception fiable, à moins que vous n'en ayez déjà discuté avec votre médecin.

Si vous prenez trop souvent MYLAN-ALMOTRIPTAN, cela pourrait aggraver vos maux de tête. Le cas échéant, votre médecin vous demandera peut-être de cesser de prendre MYLAN-ALMOTRIPTAN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec MYLAN-ALMOTRIPTAN :

- autres médicaments faisant partie de la même classe;
- médicaments de type ergotamine;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- kétoconazole, itraconazole, ritonavir ou érythromycine;
- inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN).
-

- préparations à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

On ne doit pas prendre MYLAN-ALMOTRIPTAN dans les 24 heures d'un traitement avec un autre médicament de la même classe, comme le naratriptan (Amerge®), le rizatriptan (Maxalt®), le sumatriptan (Imitrex®) ou le zolmitriptan (Zomig®).

On ne doit pas prendre MYLAN-ALMOTRIPTAN dans les 24 heures d'un traitement avec un médicament de type ergotamine, comme l'ergotamine (Bellergal® Spacetabs®, Cafergot®, Ergodryl^{MC}), dihydroergotamine (Dihydroergotamine (DHE), Migranal®) ou méthysergide (Sansert®).

Dites à votre médecin si vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), comme le sulfate de phénelzine (Nardil^{MC}), le moclobémide (Manerix®) ou le sulfate de tranlycypromine (Parnate®) pour le traitement d'une dépression, ou si vous avez arrêté de prendre un IMAO depuis moins de deux semaines.

Dites à votre médecin si vous prenez du kétoconazole (Nizoral®, Apo®-Ketoconazole, Novo-Ketoconazole), de l'itraconazole (SPORANOX®), du ritonavir (Norvir®) ou de l'érythromycine (Apo®-Erythro, Diomycin®, Erybid^{MC}, Eryc®, Erythrocin®, Erythromid®, Novo-Rythro Encap, PCE®, PMS-Erythromycin) ou si vous avez arrêté de prendre l'un de ces médicaments depuis moins d'une semaine.

Demandez conseil à votre médecin au sujet de MYLAN-ALMOTRIPTAN si vous prenez des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) tels que la sertraline, l'escitalopram et la fluoxétine, ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) tels que la venlafaxine ou la duloxétine pour la dépression. Une complication grave pouvant mettre la vie en danger, connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, peut survenir lorsque des médicaments de la classe des triptans tels que MYLAN-ALMOTRIPTAN et des médicaments employés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (ISRS et ISRSN) sont pris en même temps. Les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique incluent : agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de coordination, nausées, fréquence cardiaque rapide, vomissements, augmentation de la température corporelle, changements de la pression artérielle et réflexes exagérés.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Votre médecin a prescrit une dose de 6,25 mg ou de 12,5 mg de MYLAN-ALMOTRIPTAN pour votre crise migraineuse. Quand vous avez une migraine, prenez votre médicament comme indiqué votre médecin. Si votre mal de tête réapparaît après la première dose, vous pouvez prendre une deuxième dose à tout moment à condition **d'attendre deux heures** après la prise de la première dose. Si votre douleur n'a pas été soulagée du tout après la première dose, ne prenez **pas** de deuxième dose sans en avoir d'abord parlé au médecin. Ne prenez pas plus de 25 mg de MYLAN-ALMOTRIPTAN par période de 24 heures (par exemple, ne prenez pas plus de deux comprimés à 12,5 mg par

période de 24 heures). Si votre problème s'aggrave, consultez votre médecin.

En cas de surdosage :

Si vous prenez plus de médicament qu'on vous a prescrit, vous devez contacter immédiatement votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison le plus proche, même si vous ne vous sentez pas mal.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments d'ordonnance, MYLAN-ALMOTRIPTAN peut avoir des effets secondaires. Dans les études réalisées, le malade d'almotriptan a été, en général, bien toléré. Les effets secondaires étaient habituellement légers et temporaires. La liste qui suit n'est **pas** une liste complète des effets secondaires signalés en association avec MYLAN-ALMOTRIPTAN. Ne comptez pas uniquement sur cette notice pour être bien renseigné sur les effets secondaires. Demandez à votre médecin de discuter avec vous de la liste complète des effets secondaires.

Les effets secondaires **les plus fréquents** lors des études cliniques ont été :

- les nausées;
- la somnolence;
- les étourdissements;
- une sensation de picotements;
- le mal de tête;
- la sécheresse de la bouche.

Parmi d'autres effets secondaires possibles, mais rares, on peut citer les suivants : essoufflement, respiration sifflante, palpitations cardiaques, augmentation de la tension artérielle, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière.

Si un ou plusieurs de ces effets apparaissent, ne prenez plus MYLAN-ALMOTRIPTAN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous éprouvez de la somnolence après avoir pris MYLAN-ALMOTRIPTAN, vous ne devez pas effectuer des tâches complexes comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de véhicules lourdes avant d'être sûr(e) que la somnolence est terminée.

Appelez votre médecin immédiatement si vous éprouvez des sensations de constriction, de douleur, de pression ou de pesanteur dans la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire après avoir pris MYLAN-ALMOTRIPTAN. Ne reprenez pas MYLAN-ALMOTRIPTAN avant de vous faire examiner par votre médecin.

Appelez votre médecin immédiatement si vous vous sentez mal ou si vous avez d'autres symptômes que vous ne comprenez pas ou que vous trouvez inquiétants lorsque vous prenez MYLAN-ALMOTRIPTAN.

Appelez votre médecin immédiatement si vous éprouvez des symptômes qui suggèrent une réaction allergique (comme une éruption cutanée ou des démangeaisons) après avoir pris MYLAN-ALMOTRIPTAN.

Ce qui précède n'est pas une liste complète des effets secondaires de MYLAN-ALMOTRIPTAN. Si vous éprouvez des effets inhabituels pendant le traitement avec MYLAN-ALMOTRIPTAN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Symptôme / Effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rares	Essoufflement, respiration sifflante, palpitations cardiaques, augmentation de la tension artérielle, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière.			✓
Très rares	Constriction, douleur, pression ou pesanteur dans la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire.			✓
	Réaction allergique (gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée, démangeaisons, bosses sur la peau ou urticaire).			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants, car il pourrait être dangereux pour les enfants. Conservez ce médicament à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, à température ambiante contrôlée (15°C - 30 °C). Si le médicament a atteint sa date de péremption, jetez-le selon les instructions. Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, ne conservez pas les comprimés qui vous restent à moins que votre médecin ne vous le demande.

expressément. Jetez le médicament selon les instructions. Assurez-vous que les comprimés jetés sont hors de la portée des enfants.

Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, ON M8Z 2S6
 1-800-575-1379
www.mylan.ca

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
 Indice postal 0701E
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce feuillet a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 15 juin 2016

