

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ALMOTRIPTAN

Malate d'almotriptan

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

Agoniste des récepteurs 5-HT₁

Traitement antimigraineux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 10 avril 2015

Numéro de contrôle : 166030

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

Pr^rTEVA-ALMOTRIPTAN
(malate d'almotriptan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé à 12,5 mg	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone et stéaryl fumarate de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans)

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

TEVA-ALMOTRIPTAN n'est pas destiné au traitement prophylactique de la migraine, ni au traitement de la migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit être utilisé qu'en cas de diagnostic de migraine clairement établi. Si la première dose de TEVA-ALMOTRIPTAN ne produit aucun effet sur la crise, on recommande de revoir le diagnostic de migraine avant d'administrer TEVA-ALMOTRIPTAN pour traiter des crises ultérieures.

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

TEVA-ALMOTRIPTAN est indiqué pour le traitement aigu de la douleur migraineuse chez les adolescents de 12 à 17 ans qui ont des antécédents de migraine, avec ou sans aura, d'une durée habituelle de quatre heures ou plus (en l'absence de traitement). L'efficacité de TEVA-ALMOTRIPTAN sur les symptômes associés à la migraine, comme les nausées, la photophobie et la phonophobie, n'a pas été établie.

Enfants (< 12 ans)

TEVA-ALMOTRIPTAN **n'est pas** indiqué chez les patients de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur l'almotriptan ne comprenaient pas suffisamment de sujets de plus de 65 ans pour que l'on puisse déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des sujets plus jeunes. De façon générale, on doit faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer chez les patients âgés et, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions rénale, cardiaque et hépatique, de maladies concomitantes et de polythérapies au sein de cette population, la dose initiale doit généralement se situer dans la limite inférieure de la gamme posologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations et cas particuliers**).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (en particulier les tachycardies). De plus, les patients atteints d'autres affections cardiovasculaires sous-jacentes importantes (p. ex. maladie athéroscléreuse, cardiopathie congénitale) ne devraient pas recevoir TEVA-ALMOTRIPTAN. Les syndromes de cardiopathie ischémique comprennent, sans y être limités, l'angine de poitrine de n'importe quel type (p. ex. angor d'effort stable et formes angiospastiques d'angine telles que l'angor de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique asymptomatique. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, sans y être limités, les accidents vasculaires cérébraux de n'importe quel type ainsi que les accidents ischémiques transitoires (AIT). Les affections vasculaires périphériques comprennent, sans y être limitées, l'angor intestinal et le phénomène de Raynaud (voir MISES EN GARDE).

Étant donné que TEVA-ALMOTRIPTAN peut faire augmenter la tension artérielle, il ne doit pas être administré aux patients dont l'hypertension est non maîtrisée (voir MISES EN GARDE).

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent la prise d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT₁ ou de médicaments renfermant de l'ergotamine ou un dérivé de celle-ci, comme la dihydroergotamine ou le méthysergide.

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré aux patients souffrant de migraine hémiplégique, ophtalmoplégique ou basilaire.

TEVA-ALMOTRIPTAN est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à l'almotriptan ou à tout autre ingrédient de TEVA-ALMOTRIPTAN.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les comprimés TEVA-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) ne doivent être utilisés qu'en cas de diagnostic de migraine clairement établi.

TEVA-ALMOTRIPTAN doit être administré avec prudence aux patients atteints de maladies susceptibles de perturber l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments, comme ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Céphalées par surconsommation de médicaments : L'utilisation excessive d'antimigraineux a été associée à une exacerbation des céphalées (céphalées par surconsommation de médicaments [CSM]) chez les patients prédisposés. Il peut être nécessaire d'abandonner le traitement.

Hypersensibilité aux sulfamides

L'almotriptan doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux sulfamides, car bien que la fonction sulfonyle présente dans la molécule soit différente du groupement sulfonamide, le risque de sensibilité croisée à l'almotriptan n'a pas été évalué chez les patients allergiques aux sulfamides.

Capacité à utiliser des machines et à conduire un véhicule

Les patients doivent être avertis d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dangereuses avant d'être raisonnablement certains que TEVA-ALMOTRIPTAN n'exerce pas d'effet nuisible sur eux.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Le pouvoir carcinogène de l'almotriptan a été évalué chez la souris et le rat. Pour ce faire, on a donné à ces animaux des doses orales administrées par gavage pendant ≤ 103 semaines chez les premiers et ≤ 104 semaines chez les seconds, à des doses allant jusqu'à respectivement 250 mg/kg/jour et 75 mg/kg/jour. Ces doses ont été associées à une exposition plasmatique (ASC) au composé parent équivalant à environ 40 et 78 fois (chez les souris et les rats respectivement) l'ASC plasmatique observée chez l'être humain à la DQMR de 25 mg. En raison des taux de mortalité élevés observés dans ces deux études (qui ont atteint le seuil de signification statistique chez les souris femelles ayant reçu la dose élevée), toutes les souris femelles du groupe à dose élevée, toutes les souris mâles et toutes les rates ont été sacrifiées entre la semaine 96 et la semaine 98 de l'étude. Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liée à l'administration d'almotriptan n'a été observée.

L'almotriptan ne s'est pas révélé mutagène lors de deux tests de mutation génique effectués avec ou sans activation métabolique, le test d'Ames et le test *in vitro* de mutation génique au locus de la thymidine kinase dans des cellules de lymphome de souris. Aucune activité clastogène de l'almotriptan n'a été observée lors de deux tests cytogénétiques effectués *in vitro* sur des lymphocytes humains et lors d'un test des micronoyaux effectué *in vivo* chez la souris. Lors de tests cytogénétiques *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'almotriptan a provoqué une faible réponse positive, peu concluante.

Système cardiovasculaire

Risque d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde ou d'autres accidents cardiaques

Étant donné que les composés de cette classe (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}) peuvent causer un angiospasme coronarien, TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré chez les patients qui souffrent de coronaropathie ischémique ou angiospastique documentée (voir CONTRE-INDICATIONS). À moins que l'évaluation clinique de la fonction cardiovasculaire ne révèle de façon satisfaisante l'absence quasi certaine d'atteinte coronarienne et d'ischémie myocardique ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente importante, l'administration d'agonistes 5-HT₁ (y compris de TEVA-ALMOTRIPTAN) est fortement déconseillée chez les patients chez qui la présence de certains facteurs de risque (p. ex. hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, antécédents familiaux importants de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou naturelle, homme de plus de 40 ans) laisse entrevoir une coronaropathie non diagnostiquée. La sensibilité des examens diagnostiques pour le dépistage des maladies cardiovasculaires ou de la prédisposition à l'angiospasme coronarien est tout au plus modérée. TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré si les antécédents médicaux du patient, l'électrocardiogramme (ÉCG) ou tout autre examen révèlent des indices d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique lors de l'évaluation de la fonction cardiovasculaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est possible, cependant, que ces évaluations ne permettent pas de dépister certains cas de maladie cardiaque; dans de très rares cas, des accidents cardiaques graves tels que l'infarctus du myocarde ou l'ischémie coronarienne ont été observés chez des patients qui ne présentaient aucun signe de maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Dans le cas des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie (CP), si la fonction cardiovasculaire s'est révélée satisfaisante lors de l'évaluation, on recommande fortement d'administrer la première dose de TEVA-ALMOTRIPTAN au cabinet du médecin ou dans un établissement semblable doté du personnel et de l'équipement médicaux nécessaires, à moins que le patient n'ait déjà pris de l'almotriptan. Comme l'ischémie cardiaque peut survenir en l'absence de symptômes cliniques, on doit envisager d'effectuer un ÉCG immédiatement après la première dose de TEVA-ALMOTRIPTAN chez les patients présentant des facteurs de risque qui reçoivent ce médicament pour la première fois. Cependant, l'absence d'effets indésirables cardiovasculaires lors de l'administration de la première dose ne permet pas d'exclure la possibilité qu'il en survienne lors des fois subséquentes.

Si des symptômes évocateurs d'angine de poitrine surviennent après la prise de TEVA-ALMOTRIPTAN, il faut rechercher la présence de lésions ischémiques en faisant passer un ÉCG au patient.

On recommande que les patients qui prennent TEVA-ALMOTRIPTAN de façon intermittente depuis longtemps subissent une évaluation périodique de leur fonction cardiovasculaire tant et aussi longtemps qu'ils utilisent TEVA-ALMOTRIPTAN s'ils présentent ou ont acquis des facteurs de risque de CP tels que ceux décrits ci-dessus.

La démarche systématique décrite ci-dessus a pour objectif de réduire le risque qu'un patient présentant une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée soit exposé par inadvertance à TEVA-ALMOTRIPTAN.

Comme avec les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, des cas de sensation de constriction, de douleur, de pression et de lourdeur dans la région précordiale, la gorge, le cou et la mâchoire ont été signalés par suite de l'administration de malate d'almotriptan. Ces manifestations n'ont été associées à aucune arythmie ni anomalie électrocardiographique évocatrice d'ischémie lors des essais cliniques. Étant donné que les agents de cette classe, TEVA-ALMOTRIPTAN compris, peuvent causer un angiospasme coronarien, il faut vérifier la présence d'une coronaropathie ou d'une prédisposition à l'angor de Prinzmetal avant d'administrer des doses additionnelles aux patients qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'angine après l'administration de l'almotriptan, puis surveiller ces derniers par ÉCG si des manifestations semblables réapparaissent après la reprise du traitement. De même, la présence d'autres signes ou symptômes évocateurs d'une diminution du débit artériel, comme la colite ischémique ou le phénomène de Raynaud, après l'emploi de n'importe quel agoniste des récepteurs 5-HT₁ commande la réalisation d'examens plus poussés (voir CONTRE INDICATIONS et MISES EN GARDE).

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

Des manifestations cardiaques indésirables graves, y compris l'infarctus aigu du myocarde, ont été signalées dans les heures ayant suivi 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. Étant donné que les divers agonistes des récepteurs 5-HT₁ ont des effets pharmacodynamiques communs, la survenue possible d'effets cardiovasculaires du genre de ceux décrits ci-après doit être envisagée avec tous les agents de cette classe.

Compte tenu du grand nombre de patients migraineux qui prennent des agonistes des récepteurs 5-HT₁, la fréquence de ces accidents est extrêmement faible.

L'almotriptan peut causer un angiospasme coronarien. Au moins une de ces manifestations s'est produite chez un patient qui n'avait pas d'antécédents de cardiopathie et chez qui la présence de coronaropathie avait été formellement exclue.

Les patients atteints d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White symptomatique ou d'arythmies associées à d'autres troubles cardiaques liés à la présence de voies de conduction accessoires ne devraient pas recevoir TEVA-ALMOTRIPTAN.

Expérience acquise avant la commercialisation de l'almotriptan

Parmi les 3865 sujets/patients ayant reçu de l'almotriptan lors des essais cliniques menés avant la commercialisation du médicament, une patiente a été mise en observation hospitalière après qu'un ÉCG prévu, enregistré 48 heures après l'administration d'une dose unique de 6,25 mg d'almotriptan, eut indiqué des anomalies (ondes T négatives sur les dérivations gauches). Cette patiente, une dame de 48 ans, avait précédemment pris trois doses du produit pour traiter d'autres crises migraineuses. Les enzymes myocardiques étaient normales au moment où les anomalies

ont été observées à l'ÉCG. 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. Deux jours plus tard, l'ÉCG était normal, tout comme la coronarographie de suivi effectuée par la suite. La patiente s'est remise sans autre incident.

Expérience acquise après la commercialisation de l'almotriptan

Des graves événements cardiovasculaires ont été signalés en association avec l'utilisation de l'almotriptan chez les adultes et les adolescents. Cependant, en raison de la nature non contrôlée de la surveillance des effets signalés durant la période de pharmacovigilance, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la proportion des cas réellement attribuables à l'almotriptan ou d'évaluer de façon fiable le lien de causalité dans des cas individuels (voir Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament).

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

Hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, accidents vasculaires cérébraux et autres troubles vasculaires cérébraux dont certains ont entraîné le décès ont été signalés chez des patients ayant reçu d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Dans plusieurs cas, il semble qu'il s'agisse de troubles vasculaires cérébraux primitifs, l'agoniste ayant été administré par une personne ayant cru à tort que les symptômes étaient une conséquence de la migraine, alors qu'ils ne l'étaient pas. On doit donc prendre soin d'exclure la possibilité d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant d'utiliser TEVA-ALMOTRIPTAN chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. En l'absence de réponse à la première dose, on doit reconsidérer le diagnostic avant d'en administrer une deuxième. Il faut du reste remarquer que les patients migraineux peuvent être davantage exposés à certains types de manifestations vasculaires cérébrales, par exemple l'AVC, l'hémorragie cérébrale et l'accident ischémique transitoire.

Autres manifestations angiospastiques

Les agonistes des récepteurs 5-HT₁ peuvent causer d'autres réactions angiospastiques que l'angiospasme coronarien. Des cas d'ischémie vasculaire périphérique et d'ischémie colique avec douleur abdominale et diarrhée sanglante ont été signalés en association avec les agonistes des récepteurs 5-HT₁.

Hausse de la tension artérielle

De rares cas d'élévation importante de la tension artérielle, certains allant jusqu'à la crise hypertensive, ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. TEVA-ALMOTRIPTAN est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients dont l'hypertension est maîtrisée, TEVA-ALMOTRIPTAN doit être administré avec prudence, car des hausses transitoires de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique ont été observées chez une petite fraction de patients. En effet, par comparaison avec les observations faites chez des sujets sous placebo, une légère hausse des pressions systolique et diastolique (de respectivement 0,21 et 1,35 mmHg,) a été observée au cours des

quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan chez des volontaires. L'effet de l'almotriptan sur la tension artérielle a également été évalué chez des patients dont l'hypertension était maîtrisée à l'aide de médicaments. Dans cette population, la hausse moyenne des pressions systolique et diastolique observées au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan se chiffrait à respectivement 4,87 et 0,26 mmHg, par comparaison avec les valeurs observées chez les patients sous placebo. Les légères hausses tensionnelles observées chez les volontaires et chez les sujets dont l'hypertension était bien maîtrisée n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives (voir EFFETS INDÉSIRABLES et PRÉCAUTIONS).

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

L'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT₁ chez des sujets (n = 10) subissant une angiographie en raison d'une coronaropathie présumée a entraîné une augmentation de 8 % de la pression aortique, de 18 % de la pression artérielle pulmonaire et de 8 % de la résistance vasculaire systémique. De plus, quatre sujets ont signalé une légère douleur ou une oppression thoracique et trois d'entre eux (dont deux ont souffert également de douleur ou de malaise thoraciques) ont présenté une augmentation cliniquement significative de la tension artérielle. Les résultats de l'angiographie diagnostique ont révélé que neuf des sujets présentaient des artères coronaires normales et que le dernier était atteint d'une coronaropathie sans importance.

Au cours d'une autre étude, l'irrigation du myocarde de patients migraineux (n = 35) exempts de maladie cardiovasculaire a été évaluée par tomographie par émission de positons durant l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg du même médicament en l'absence de crise migraineuse. Cet examen a montré une diminution de la réserve de vasodilatation coronaire ($\approx 10\%$), une augmentation de la résistance coronarienne ($\approx 20\%$) et une diminution du débit hyperémique du myocarde ($\approx 10\%$). La portée de ces observations sur l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT₁ n'est pas connue.

Aucune étude de ce type n'a été menée avec TEVA-ALMOTRIPTAN, mais étant donné que les divers agonistes des récepteurs 5-HT₁ ont des effets pharmacodynamiques, la survenue possible d'effets cardiovasculaires du genre de ceux décrits ci-dessus doit être envisagée avec tous les agents de cette classe.

Dépendance/tolérance

Bien qu'on n'ait pas évalué de façon spécifique si TEVA-ALMOTRIPTAN risque de faire l'objet d'abus, les patients qui ont reçu de l'almotriptan au cours des essais cliniques ou de leurs phases de prolongation n'ont pas présenté de symptômes de sevrage ni de tolérance au médicament ils n'en ont pas abusé et n'ont pas cherché à s'en procurer non plus. En tant que classe, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D} n'ont pas été associés à la toxicomanie.

Système endocrinien et métabolisme

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine / inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) / d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et de triptans. Par conséquent, si l'administration concomitante de TEVA-ALMOTRIPTAN et d'un ISRS (comme la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline) ou d'un IRSN (comme la venlafaxine) est cliniquement justifiée, on recommande d'observer le patient de près, en particulier lors de l'amorce du traitement ou de toute augmentation de la posologie. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexivité, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

TEVA-ALMOTRIPTAN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 6,25 mg et la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonction neurologique

On doit prendre soin d'exclure la possibilité d'autres affections neurologiques potentiellement graves avant de traiter la céphalée chez les patients qui n'ont pas préalablement reçu de diagnostic de migraine ou qui ressentent une céphalée qui leur paraît inhabituelle. De rares cas ont été signalés où un patient a reçu un agoniste des récepteurs 5-HT₁ pour le traitement de céphalées graves qui, par la suite, se sont révélées être secondaires 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 aucune réponse n'est obtenue après la première dose TEVA-ALMOTRIPTAN.

Ophthalmologie

Opacités cornéennes

De légères opacités cornéennes ont été observées après 51 semaines de traitement, mais non après 25, chez trois chiens mâles (sur un total de 14 chiens traités) ayant reçu des doses de 2, 5 et 12,5 mg/kg/jour lors d'une étude de 52 semaines sur la toxicité de l'almotriptan administré par voie orale. Chez le chien touché qui avait reçu 12,5 mg/kg/jour, l'opacité s'est résorbée après une période de quatre semaines sans médicament. À la dose de 2 mg/kg/jour, l'exposition systémique (ASC plasmatique) au composé parent équivalait à environ 2,5 fois l'exposition à laquelle donne lieu l'administration de la dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg chez l'être humain. On n'a pas déterminé à partir de quelle valeur la dose n'entraîne pas d'effet.

Fonction rénale

TEVA-ALMOTRIPTAN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La dose de départ recommandée est de 6,25 mg et la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sensibilité/résistance

De rares cas d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes) ont été observés chez des patients ayant reçu d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. De telles réactions peuvent menacer le pronostic vital, voire entraîner le décès. En général, les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont plus susceptibles de survenir chez des patients qui ont des antécédents de sensibilité à des allergènes multiples. Compte tenu de la possibilité de réaction d'hypersensibilité croisée, TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à des agonistes des récepteurs 5-HT₁ chimiquement apparentés (voir EFFETS INDÉSIRABLES et PRÉCAUTIONS).

Fonction sexuelle/reproduction

Une prolongation du cycle œstral a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour (entraînant une exposition environ 40 fois supérieure, d'après la valeur de la dose en mg/m², à celle à laquelle donne lieu l'administration de la dose quotidienne maximale recommandée [DQMR] de 25 mg chez l'être humain) lors d'une étude au cours de laquelle des rates ont reçu des doses orales d'almotriptan de 25, 100 ou 400 mg/kg/jour administrées par gavage avant la période précédant l'accouplement et jusqu'à l'implantation. Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez les femelles ayant reçu 25 mg/kg/jour (entraînant une exposition environ 10 fois supérieure à celle produite par la DQMR chez l'être humain). Aucun effet indésirable n'a été observé chez les mâles ayant reçu 400 mg/kg/jour (entraînant une exposition 160 fois supérieure, d'après la valeur de la dose en mg/m², à celle observée chez l'être humain).

Peau

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

Chez des rats pigmentés ayant reçu une dose orale unique (5 mg/kg) d'almotriptan radiomarqué, l'élimination de la substance radiomarquée hors de la rétine a été de 22 jours, ce qui laisse croire que l'almotriptan et/ou ses métabolites se lient à la mélanine de l'œil. Or comme il pourrait y avoir, avec le temps, une accumulation d'almotriptan dans les tissus riches en mélanine, il se pourrait que ce médicament entraîne une toxicité dans ces tissus après une utilisation prolongée. Cependant, aucune étude de toxicité n'a signalé d'effet ophtalmologique délétère lié au traitement par l'almotriptan. Même si aucune surveillance systématique de la fonction visuelle n'a été effectuée dans les essais cliniques et qu'aucune recommandation particulière n'a été faite concernant la surveillance ophtalmologique, les médecins qui prescrivent de l'almotriptan doivent néanmoins demeurer conscients de la possibilité d'effets ophtalmologiques à longue échéance.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : Une augmentation du nombre d'embryons morts a été observée à la dose de 1000 mg/kg/jour (entraînant une exposition maternelle environ 958 fois supérieure [d'après l'ASC plasmatique du composé parent] à celle à laquelle donne lieu l'administration de la DQMR de 25 mg chez l'être humain) lors d'une étude au cours de laquelle des rates gravides ont reçu des doses orales d'almotriptan de 125, 250, 500 ou 1000 mg/kg/jour durant l'organogénèse. Une augmentation de la fréquence de variations squelettiques (retard d'ossification) a été observée chez les fœtus de mères ayant reçu des doses supérieures à la DSEO de 125 mg/kg/jour chez le rat (entraînant une exposition maternelle 80 fois supérieure à l'exposition observée chez l'être humain à la DQMR). Une augmentation de la mortalité des embryons a également été observée, à la dose de 60 mg/kg/jour (entraînant une exposition maternelle équivalant à 50 fois, d'après la valeur de la dose en mg/m², celle observée chez l'être humain à la DQMR), lors d'études similaires menées chez des lapines ayant reçu des doses d'almotriptan de 5, 20 ou 60 mg/kg/jour. Un allongement de la gestation et une diminution de la taille de la portée et du poids des petits ont été observés à la dose élevée (entraînant une exposition maternelle équivalant à 160 fois, d'après la valeur de la dose en mg/m², celle observée chez l'être humain à la DQMR) par suite de l'administration de doses d'almotriptan de 25, 100 et 400 mg/kg/jour à des rates tout au long de la gestation et de l'allaitement. La diminution du poids des petits a persisté tout au long de l'allaitement. La DSEO observée dans cette étude s'est chiffrée à 100 mg/kg/jour (entraînant une exposition maternelle équivalant à 40 fois celle observée chez l'être humain à la DQMR).

Aucune étude ni essai cliniques adéquats et bien contrôlés n'ayant été mené chez la femme enceinte, TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'almotriptan se retrouve dans le lait maternel. Toutefois, comme plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on doit se montrer prudent lorsqu'on administre TEVA-ALMOTRIPTAN à une femme qui allaite.

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

L'évaluation de la pharmacocinétique de l'almotriptan chez les adolescents de 12 à 17 ans a montré que les paramètres pharmacocinétiques observés dans cette population sont semblables à ceux observés chez les adultes, à l'exception de la clairance orale, qui était légèrement plus élevée (voir ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'almotriptan n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 12 ans et TEVA-ALMOTRIPTAN **n'est pas** indiqué chez ces patients.

L'expérience acquise après la commercialisation d'autres triptans comprend un nombre limité de comptes rendus faisant état d'enfants (< 12 ans) et d'adolescents (12 à 17 ans) ayant eu des effets secondaires cliniquement graves de nature semblable à ceux ayant été signalés comme étant des

manifestations rares chez les adultes (voir Effets indésirables observés après la commercialisation du produit).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur l'almotriptan ne comprenaient pas suffisamment de sujets de plus de 65 ans pour que l'on puisse déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle 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), d'où l'allongement de la demi-vie terminale et l'augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps observés chez les premiers. Bien que la clairance de l'almotriptan ait été plus faible chez les volontaires âgés, on n'a pas observé de différence entre les deux populations quant à l'innocuité et à la tolérabilité du médicament (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers). De façon générale, on doit faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer chez les patients âgés et, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions rénale, cardiaque et hépatique, de maladies concomitantes et de polythérapies au sein de cette population, la dose initiale doit généralement se situer dans la limite inférieure de la gamme posologique (voir INDICATIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des manifestations cardiaques graves, dont certaines ont entraîné le décès, sont déjà survenues après l'administration d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁. Il s'agit de cas extrêmement rares qui, le plus souvent, ont été constatés chez des patients présentant des facteurs de risque de coronaropathie. Les manifestations signalées comprenaient l'angospasme coronarien, l'ischémie myocardique transitoire, l'infarctus du myocarde, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

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

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Comme dans le cas d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, l'almotriptan a été associé à des sensations de lourdeur, de pression, d'oppression ou de douleur pouvant être intenses et qui sont susceptibles d'affecter n'importe quelle partie du corps, y compris la poitrine, la gorge, le cou, la mâchoire et les bras.

De rares cas d'élévation importante de la tension artérielle, certains allant jusqu'à la crise hypertensive, ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁ et qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. L'almotriptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension non maîtrisée (voir CONTRE- INDICATIONS). Par comparaison avec les observations faites chez des sujets sous placebo, une légère hausse des pressions systolique et diastolique (de respectivement 0,21 et 1,35 mmHg.) a été observée au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan chez des volontaires. L'effet de l'almotriptan sur la tension artérielle a également été évalué chez des patients dont l'hypertension était maîtrisée à l'aide de médicaments. Dans cette population, la hausse moyenne des pressions systolique et diastolique observées au cours des quatre premières heures suivant l'administration de 12,5 mg d'almotriptan se chiffrait à respectivement 4,87 et 0,26 mmHg, par comparaison avec les valeurs observées chez les patients sous placebo. Les légères hausses tensionnelles observées chez les volontaires et chez les sujets dont l'hypertension était bien maîtrisée n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives (voir aussi CONTRE- INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Les effets indésirables de l'almotriptan ont été évalués lors d'essais cliniques contrôlés comprenant 1840 patients ayant reçu une ou deux doses sous forme de comprimés de malate d'almotriptan et 386 patients ayant reçu un placebo.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment pendant le traitement par l'almotriptan ont été les nausées, la somnolence, les céphalées, la paresthésie et la sécheresse buccale. Dans les études ouvertes à long terme au cours desquelles les patients étaient autorisés à traiter plusieurs crises pendant une période allant jusqu'à un an, 5 % d'entre eux (soit 63 patients sur 1347) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables.

Les tableaux I et II présentent les effets indésirables de fréquence ≥ 1 % observés plus souvent chez les adultes et les adolescents (12 à 17 ans) sous almotriptan lors des essais cliniques que chez les patients sous placebo, peu importe le lien avec le médicament. Les effets cités aux présentes ont été observés dans une population de patients ayant fait l'objet d'une sélection très rigoureuse ainsi que d'une surveillance rapprochée lors d'essais cliniques. Il est donc possible que les fréquences estimées ici ne s'appliquent pas dans la pratique clinique ou qu'elles diffèrent de celles d'autres essais cliniques dans lesquels les conditions dans lesquelles le médicament a été utilisé, la façon de rapporter les observations et le type de patients traités n'étaient pas nécessairement les mêmes.

Tableau I — Effets indésirables de fréquence ≥ 1 % observés plus souvent chez les adultes sous almotriptan lors des essais cliniques contrôlés que chez les patients sous placebo

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet		
	Placebo (n = 386) (%)	Almotriptan 6,25 mg (n = 527) (%)	Almotriptan 12,5 mg (n = 1313) (%)
Appareil digestif			
Nausées	1	1	2
Sécheresse buccale	0,5	1	1
Système nerveux			
Paresthésie	0,5	1	1

Tableau II — Effets indésirables signalés par ≥ 1 % des adolescents sous almotriptan lors d'un essai clinique à double insu contrôlé par placebo

Système/Organe Effet indésirable	Placebo (n = 172) (%)	Almotriptan 6,25 mg (n = 180) (%)	Almotriptan 12,5 mg (n = 182) (%)	Almotriptan 25 mg (n = 186) (%)
Système nerveux				
Étourdissements	2	4	3	6
Somnolence	2	<1	5	3
Céphalées	2	1	2	1
Paresthésie	<1	<1	1	1
Appareil digestif				
Nausée	0	1	3	2
Vomissements	<1	2	0	2

L'almotriptan est généralement bien toléré. Passagères, la plupart des manifestations indésirables étaient légères et n'ont pas entraîné d'effets durables. La fréquence des effets indésirables observés 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 prophylactiques contre la migraine ou de contraceptifs oraux. Les données sont cependant insuffisantes pour que l'on puisse évaluer l'effet de la race sur la fréquence des effets indésirables.

Effets indésirables peu fréquents (< 1 %) observés dans les essais cliniques

La fréquence des effets indésirables signalés moins souvent est présentée ci-après. Toutefois, on ne peut établir de manière certaine si l'almotriptan en est à l'origine. Qui plus est, en raison, entre autres, de la variabilité des déclarations d'effets indésirables et de la terminologie employée pour les décrire, la portée des fréquences estimées aux présentes est limitée. La fréquence des effets est égale au nombre de patients ayant déclaré un effet divisé par le nombre total de patients ayant reçu l'almotriptan dans ces études. Tous les effets ayant été signalés sont inclus, à l'exception de ceux qui figurent déjà dans le tableau précédent et de ceux qui ne sont probablement pas liés à l'emploi du médicament. Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : effets indésirables *fréquents* (au moins 1 cas sur 100 patients),

effets indésirables *peu fréquents* (entre 1 cas sur 100 et 1 cas sur 1000 patients) et effets indésirables *rares* (moins de 1 cas sur 1000 patients).

Adultes

Organisme entier : *Fréquents* : céphalées. *Peu fréquents* : crampes ou douleurs abdominales, asthénie, frissons, dorsalgie, douleur thoracique, douleur cervicale, fatigue et raideur cervicale. *Rares* : fièvre, réaction de photosensibilité.

Système cardiovasculaire : *Peu fréquents* : vasodilatation, palpitations et tachycardie. *Rares* : syndrome prémonitoire, anomalies du rythme cardiaque, hypertension et syncope.

Appareil digestif : *Peu fréquents* : diarrhée, vomissements et dyspepsie. *Rares* : diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, colite, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, polydipsie et augmentation de la salivation.

Métabolisme : *Peu fréquents* : hyperglycémie et augmentation de la créatine-phosphokinase sérique. *Rares* : augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase et hypercholestérolémie.

Appareil locomoteur : *Peu fréquents* : myalgie et faiblesse musculaire. *Rares* : arthralgie, arthrite et myopathie.

Système nerveux : *Fréquents* : étourdissements et somnolence. *Peu fréquents* : tremblements, vertige, anxiété, hypoesthésie, agitation, stimulation du SNC, insomnie et tremblements. *Rares* : changements oniriques, troubles de la concentration, problèmes de coordination, symptômes dépressifs, euphorie, hyperreflectivité, hypertonie, nervosité, neuropathie, cauchemars et nystagmus.

Appareil respiratoire : *Peu fréquents* : pharyngite, rhinite, dyspnée, spasme laryngé, sinusite, bronchite et épistaxis. *Rares* : hyperventilation, laryngite et éternuements.

Peau : *Peu fréquents* : diaphorèse, dermatite, érythème, prurit et éruption cutanée.

Organes des sens : *Peu fréquents* : otalgie, conjonctivite, irritation oculaire, hyperacousie et dysgueusie. *Rares* : diplopie, xérophtalmie, douleur oculaire, otite moyenne, parosmie, scotome et acouphène.

Appareil génito-urinaire : *Peu fréquent* : dysménorrhée.

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

Organisme entier : *Peu fréquents* : asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, malaise, fatigue, bouffées de chaleur, gastro-entérite, augmentation de la température corporelle, léthargie, réaction de photosensibilité, soif, infections des voies urinaires, vasoconstriction et infection virale.

Sang et système lymphatique : *Peu fréquents* : anémie, éosinophilie, lymphocytose et neutropénie.

Système cardiovasculaire : *Peu fréquents* : prolongation de l'intervalle QT, rythme nodal, palpitations, arythmie sinusale, extrasystoles supraventriculaires et tachycardie.

Appareil digestif : *Peu fréquents* : douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, hypoesthésie buccale et douleurs abdominales hautes.

Métabolisme : *Peu fréquents* : anorexie, diabète insulino-dépendant, augmentation de la créatine-phosphokinase sanguine et du nombre de monocytes.

Appareil locomoteur : *Peu fréquents* : crampes musculaires, blessure à un membre, raideurs musculaires, crispation musculaire, rigidité musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleurs dans les membres et fracture du poignet.

Système nerveux : *Peu fréquents* : hyperesthésie, hypoesthésie, migraine, hyperactivité psychomotrice, tremblements, trismus et vertiges.

Appareil respiratoire : *Peu fréquents* : toux, gorge sèche, dyspnée, grippe, congestion nasale, rhinopharyngite, douleur pharyngolaryngée, rhinite, sinusite, irritation de la gorge, sensation de constriction du pharynx, infections des voies respiratoires supérieures et respiration sifflante.

Peau : *Peu fréquents* : bouffées vasomotrices, prurit généralisé, transpiration accrue, pâleur, prurit, éruptions cutanées, lacération cutanée et augmentation de la température de la peau.

Organes des sens : *Peu fréquents* : conjonctivite, vue brouillée, otalgie et otite moyenne.

Appareil génito-urinaire : *Peu fréquent* : dysménorrhée.

Innocuité à long terme

Adultes (> 18 ans)

Au cours d'une étude ouverte de longue durée menée chez 762 patients d'âge adulte, 13 751 crises de migraine ont été traitées par l'almotriptan pendant une période pouvant atteindre un an. Les migraines pouvaient être traitées soit par la prise d'une seule dose de 12,5 mg d'almotriptan, soit par la prise d'une dose initiale de 12,5 mg, suivie d'une seconde dose de 12,5 mg en cas de besoin. Dans cette étude, 3 % des patients (24 sur 762) ont mis fin à leur participation en raison d'effets indésirables. Les plus fréquents (soit ceux ayant touché plus de 3 % des patients), par ordre décroissant de fréquence, ont été les suivants : dorsalgie (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, le rôle de l'almotriptan dans la survenue de ces effets ne peut être établi avec certitude.

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

Au cours d'une étude ouverte de longue durée sur l'innocuité de l'almotriptan, 420 adolescents ayant des antécédents de migraine avec ou sans aura ont traité chaque crise avec une ou deux doses d'almotriptan (12,5 mg chacune) pendant une période pouvant atteindre 12 mois. Au total, 319 d'entre eux (71,4 %) ont terminé l'étude. Dix sujets (2,4 %) ont mis fin à leur participation en raison de l'apparition d'un ou de plusieurs effets indésirables. Ceux qui sont survenus chez ≥ 2 % des sujets étaient, par ordre décroissant de fréquence, les suivants : rhinopharyngite (12,4 %), sinusite (6,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (6,7 %), douleur pharyngolaryngée (6,4 %), nausées (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 %). Les manifestations indésirables suivantes sont quelques-uns des effets signalés par 1 % à 2 % des sujets : étourdissements (1,9 %), diarrhée (1,9 %), insomnie (1,9 %), dysménorrhée (1,7 %) et syncope (1,4 %).

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Outre les réactions indésirables signalées durant les essais cliniques sur l'almotriptan, les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients utilisant des comprimés d'almotriptan commercialisés dans divers pays depuis leur homologation. Étant donné cependant l'absence de contrôle dans le processus de pharmacovigilance, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la proportion des cas signalés qui ont réellement été causés par l'almotriptan, ni d'évaluer la relation de cause à effet de façon concluante. Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon les définitions ci-après :

Très fréquents : $\geq 1/10$

Fréquents : $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rares : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rares : $< 1/10\ 000$

De graves effets indésirables cardiovasculaires, comprenant l'infarctus du myocarde, l'angiospasme coronarien et l'angine de poitrine, ont été signalés quelques heures à peine après l'administration de l'almotriptan.

Bien qu'il s'agisse d'un effet très rare, l'almotriptan peut causer un angiospasme coronarien. Au moins une de ces manifestations s'est produite chez un patient qui n'avait pas d'antécédents de cardiopathie et chez qui la présence de coronaropathie avait été formellement exclue (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES et PRÉCAUTIONS).

L'expérience acquise après la commercialisation d'autres triptans comprend un nombre limité de comptes rendus faisant état d'enfants (< 12 ans) et d'adolescents (12 à 17 ans) ayant eu des effets secondaires cliniquement graves de nature semblable à ceux ayant été signalés comme étant des manifestations rares chez les adultes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Populations et cas particuliers

Adultes

Effet indésirable	Fréquence des cas			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique <ul style="list-style-type: none"> • agranulocytose • hématome spontané 				X X
Troubles oculaires <ul style="list-style-type: none"> • blépharospasme • cécité • hémorragie conjonctivale • troubles lacrymaux • mydriase • photopsie 				X X X X X X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> • stomatite aphteuse • cheilite • dysphagie • douleur labiale • œdème labial • œdème de la langue 				X X X X X X
Troubles généraux et problèmes au point d'administration <ul style="list-style-type: none"> • œdème du visage • 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 X
Troubles du système immunitaire <ul style="list-style-type: none"> • choc anaphylactique • réaction anaphylactoïde 				X X
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles <ul style="list-style-type: none"> • empoisonnement accidentel • toxicité à divers agents 				X X
Examens <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la tension artérielle 				X
Troubles touchant l'appareil locomoteur et les tissus conjonctifs <ul style="list-style-type: none"> • spasmes musculaires • crispation musculaire • rigidité musculosquelettique • douleur dans les membres • douleur à la mâchoire • sensation de lourdeur 				X X X X X X

Effet indésirable	Fréquence des cas			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Trouble du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • aphasie • infarctus du tronc cérébral • sensation de brûlure • ischémie cérébrale • convulsions • diminution du niveau de conscience • dysarthrie • dysgueusie • hémiplégie • perte de conscience • trouble de la mémoire • crise épileptique partielle avec généralisation secondaire • syndrome sérotoninergique • trouble de l'élocution 				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 • hallucinations • hallucinations, auditives • trouble panique • sommeil profond • idéation suicidaire • 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
Troubles reproducteurs et mammaires <ul style="list-style-type: none"> • douleur mammaire • ménorragie • métorragie • 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 de la peau et des tissus sous-cutanés <ul style="list-style-type: none"> • œdème de Quincke • sueurs froides • hyperhidrose • œdème du visage • urticaire 				X X X X X

Effet indésirable	Fréquence des cas			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles vasculaires <ul style="list-style-type: none"> • bouffées vasomotrices • pâleur • froideur des membres • insuffisance vasculaire 				X X X X

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

Effet indésirable	Fréquence des cas			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles cardiaques <ul style="list-style-type: none"> • bloc de branche • tachycardie sinusale 				X X
Troubles auriculaires et labyrinthiques <ul style="list-style-type: none"> • vertige 				X
Troubles gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> • nausées 				X
Troubles généraux et problèmes au point d'administration <ul style="list-style-type: none"> • douleur thoracique • fatigue 				X X
Troubles touchant l'appareil locomoteur et les tissus conjonctifs <ul style="list-style-type: none"> • raideur musculosquelettique 				X
Troubles du système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • sensation de brûlure • perte de conscience • syndrome pyramidal • somnolence 				X X X X
Troubles reproducteurs et mammaires <ul style="list-style-type: none"> • sensibilité mammaire 				X

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Toutes les études sur les interactions médicamenteuses de l'almotriptan ont été menées chez des volontaires en bonne santé recevant une dose unique de 12,5 mg d'almotriptan et des doses multiples de l'autre médicament.

Interactions médicament-médicament

Tableau III — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Dérivés de l'ergot	T	Additif	Ces agents, a-t-on signalé, entraînent des réactions angiospastiques prolongées. Étant donné qu'il est théoriquement possible que ces effets soient additifs, l'emploi de dérivés de l'ergot ou de médicaments qui contiennent de l'ergotamine (dihydroergotamine ou méthysergide) et d'almotriptan à moins de 24 heures l'un de l'autre doit être évité (voir CONTRE-INDICATIONS).
Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS/IRSN)	ÉC	Syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital	Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés par suite de l'administration concomitante de triptans et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) (voir MISES EN GARDE). L'administration de fluoxétine (60 mg par jour pendant 8 jours), un inhibiteur puissant du CYP2D6, en concomitance avec l'almotriptan n'a pas eu d'effet sur la clairance de ce dernier, mais les concentrations maximales d'almotriptan ont augmenté de 18 %. Cette différence n'est pas cliniquement significative.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	EC	Diminution de la clairance de l'almotriptan et hausse de sa C _{max} . Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.	L'administration concomitante d'almotriptan et de moclobémide (150 mg <i>bid</i> pendant 8 jours) a entraîné une diminution de 27 % de la clairance de l'almotriptan et une augmentation d'environ 6 % de sa C _{max} . Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Propranolol	EC	Aucune variation cliniquement significative	L'administration concomitante d'almotriptan et de propranolol (80 mg <i>bid</i> pendant 7 jours) n'a pas entraîné de variation significative de la pharmacocinétique de l'almotriptan.
Vérapamil	EC	Interaction sans portée clinique significative	L'administration concomitante d'almotriptan et de vérapamil – un inhibiteur du CYP3A4 – (120 mg <i>bid</i> pendant 7 jours) sous forme de comprimés à libération contrôlée a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C _{max} plasmatiques de l'almotriptan de respectivement 20 % et 24 %. Ni l'une ni l'autre de ces variations n'est cliniquement significative.
Autres agonistes des récepteurs 5-HT _{1B/1D}	EC	Contre-indiqué	L'utilisation concomitante d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT _{1B/1D} dans les 24 heures qui précèdent ou qui suivent la prise d'almotriptan est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Kétoconazole et autres inhibiteurs puissants du CYP3A4	EC/T	Additif	L'administration concomitante d'almotriptan et de 400 mg <i>qd</i> de kétoconazole – un inhibiteur puissant du CYP3A4 – pendant 3 jours a entraîné une augmentation d'environ 60 % de l'ASC et de

			la C _{max} plasmatiques de l'almotriptan. Bien que l'interaction entre l'almotriptan et les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, ritonavir et érythromycine) n'ait pas été étudiée, l'exposition à l'almotriptan pourrait augmenter en cas d'administration concomitante avec ces médicaments.
--	--	--	---

Légende : ÉC = Étude de cas EC = Essai clinique T = Interaction théorique

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'almotriptan ne semble pas présenter d'interaction avec les épreuves de laboratoire courantes. Aucune épreuve de laboratoire particulière n'est recommandée pour la surveillance des patients sous almotriptan.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TEVA-ALMOTRIPTAN (almotriptan) **n'est pas** indiqué chez les patients de moins de 12 ans (voir INDICATIONS).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les insuffisants hépatiques. L'insuffisance hépatique ne devrait pas réduire la clairance de l'almotriptan de plus 60 %. Par conséquent, la dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et la dose de départ devrait être de 6,25 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers et PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale

La clairance de l'almotriptan accuse une diminution chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Par conséquent, la dose quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 12,5 mg par période de 24 heures et la dose de départ devrait être de 6,25 mg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et cas particuliers et PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et adolescents (≥ 12 ans)

Lors des essais cliniques contrôlés, l'administration d'une dose unique de 6,25 mg ou de 12,5 mg de malate d'almotriptan s'est révélée efficace pour le traitement aigu de la migraine chez les adultes et les adolescents de 12 à 17 ans. Chez certains patients adultes, la dose de 12,5 mg a tendance à être plus efficace (voir ESSAIS CLINIQUES), mais chez les adolescents, elle a généralement été associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables. La réponse aux diverses doses d'almotriptan peut varier d'un sujet à l'autre, aussi la dose à prescrire doit-elle être déterminée au cas par cas.

Si la céphalée récidive, le patient peut prendre une deuxième dose deux heures après la première, mais il ne doit pas prendre plus de 25 mg (deux doses de 12,5 mg) au total par période de 24 heures. Les essais contrôlés n'ont pas établi de façon certaine l'efficacité d'une seconde dose si la première est inefficace. L'innocuité du produit dans le traitement de plus de quatre céphalées en moyenne par période de 30 jours n'a pas été établie non plus.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Les patients et les volontaires ayant reçu des doses orales uniques de 100 à 150 mg d'almotriptan n'ont pas éprouvé d'effets indésirables importants. Somnolence, nausées, vomissements et malaise thoracique sont quelques-uns des effets indésirables signalés comme ayant été causés par l'administration de doses orales uniques de 100 à 150 mg d'almotriptan. Durant les essais cliniques, un patient a ingéré une dose de 62,5 mg sur une période de 5 heures et un autre a ingéré une dose de 100 mg sur une période de 38 heures. Ni l'un ni l'autre n'a eu de réaction indésirable.

D'après la pharmacologie des agonistes des récepteurs 5-HT₁, le surdosage d'almotriptan pourrait entraîner une hypertension ou d'autres symptômes cardiovasculaires plus graves. Une décontamination gastro-intestinale (p. ex. un lavage gastrique suivi par l'administration de charbon activé) devrait être envisagée chez les patients semblant présenter un surdosage avec l'almotriptan. On doit également suivre l'état clinique et les paramètres électrocardiographiques du patient pendant au moins 20 heures, même en l'absence de symptômes cliniques.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le malade 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 possède une affinité faible pour les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇, mais n'a pas d'affinité importante ni d'activité pharmacologique à l'endroit des récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ et 5-HT₆, des récepteurs alpha-adrénergiques 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'être humain n'est pas connu.

Pharmacodynamie

D'après les théories actuelles sur l'étiologie de la migraine, les symptômes migraineux seraient dus à une dilatation locale des vaisseaux crâniens et/ou à la libération de peptides vasoactifs et pro-inflammatoires au niveau des terminaisons des nerfs sensitifs dans un système trigéminal activé. L'activité thérapeutique de l'almotriptan dans la migraine est très certainement attribuable aux effets agonistes sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} des vaisseaux sanguins intracrâniens extracérébraux qui se dilatent pendant une crise et sur ceux 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 par voie orale. En effet, la biodisponibilité absolue par voie orale est d'environ 70 % en moyenne et, 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 12,5 mg, le médicament atteint des concentrations plasmatiques de pointe d'environ 40 ng/mL. La consommation d'aliments ou l'administration de l'almotriptan pendant une crise n'ont pas d'incidence sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption du médicament. L'almotriptan ne subit pas de métabolisme de premier passage important.

Distribution : La distribution de l'almotriptan est importante. Le taux de liaison de l'almotriptan aux protéines plasmatiques est minime (environ 35 %) et le volume de distribution apparent moyen du médicament est d'environ 180 à 200 litres.

Métabolisme : Le métabolisme de l'almotriptan suit une voie mineure et deux voies majeures. La désamination oxydative (environ 27 % de la dose) par la monoamine-oxydase (MAO) constitue l'une des deux voies majeures, la seconde étant l'oxydation par le système du cytochrome P₄₅₀ (environ 12 % de la dose). La voie mineure fait intervenir la flavine mono-oxygénase. La MAO-A est à l'origine de la formation d'un dérivé de l'acide indolacétique, métabolite inactif, tandis que les enzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4 et CYP2D6) catalysent l'hydroxylation du cycle pyrrolidine en un intermédiaire oxydé ultérieurement en un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique par l'aldéhyde désydrégénase. Ce métabolite est lui aussi inactif.

Excrétion : La demi-vie moyenne de l'almotriptan est de 3 à 4 heures. La clairance rénale, qui représente la principale voie d'élimination, est responsable de l'excrétion de 75 % de la dose administrée. Environ 40 % de la dose administrée est excrétée telle qu'elle dans l'urine. Comme la clairance rénale dépasse d'environ 3 fois le taux de filtration glomérulaire, un mécanisme actif doit entrer en jeu. Environ 13 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces, telle quelle et sous forme de métabolites.

Populations et états particuliers

Enfants

Adolescents (12 à 17 ans)

Une étude sur la pharmacocinétique de l'almotriptan a été menée chez des adolescents (de 12 à 17 ans) et des adultes (de 18 à 55 ans) ayant ou non des antécédents de migraine, répartis en deux groupes de 18 sujets chacun. Aucune différence n'a été observée entre les adolescents et les adultes eu égard à la vitesse et à l'ampleur de l'absorption de l'almotriptan. Après ajustement en

fonction du poids, la clairance de l'almotriptan s'est révélée plus élevée chez les adolescents, compensant l'augmentation de l'exposition prévue du fait du poids corporel plus faible chez ces derniers.

Enfants (< 12 ans)

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les enfants de moins de 12 ans. TEVA-ALMOTRIPTAN **n'est pas** indiqué dans cette population (voir INDICATIONS).

Personnes âgées : La clairance rénale, la clairance totale et la quantité de médicament excrétée dans l'urine (10 L/h, 33 L/h et 30 % respectivement) sont plus faibles chez les volontaires âgés (65 à 76 ans) ne souffrant pas de migraine que chez leurs homologues plus jeunes (19 à 34 ans), si bien que la demi-vie terminale et l'ASC plasmatique sont toutes deux plus importantes (respectivement 3,7 h comparativement à 3,2 h et 405 ng•h/mL comparativement à 325 ng•h/mL) chez les sujets âgés. Ces différences ne semblent toutefois pas significatives sur le plan clinique.

Sexe : Aucune différence significative n'a été notée entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez les sujets de l'un ou l'autre sexe. Les paramètres pharmacocinétiques de l'almotriptan n'ont pas été comparés entre les deux sexes chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Race : Aucune différence significative n'a été notée entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez les volontaires adultes de race caucasienne et ceux observés chez les volontaires adultes de race afro-américaine. Les paramètres pharmacocinétiques de l'almotriptan n'ont pas été comparés entre les adolescents de 12 à 17 ans de races différentes.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'almotriptan n'a pas été étudiée dans cette population. D'après ce que l'on sait du mécanisme de clairance de l'almotriptan, l'insuffisance hépatique ne devrait pas réduire la clairance de l'almotriptan de plus 60 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Insuffisance hépatique sous PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Par rapport à celle observée chez les volontaires en bonne santé, la clairance de l'almotriptan accuse une réduction d'environ 65 % chez les adultes atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl/F = 19,8$ L/h Cl_{Cr} entre 10 et 30 mL/min) et d'environ 40 % dans le cas des patients atteints modérément ($Cl/F = 34,2$ L/h Cl_{Cr} entre 31 et 71 mL/min). Les concentrations plasmatiques maximales accusent quant à elles une augmentation d'environ 80 % chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Insuffisance rénale sous PRÉCAUTIONS). Les paramètres pharmacocinétiques de l'almotriptan n'ont pas été étudiés chez les adolescents de 12 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TEVA-ALMOTRIPTAN (malate d'almotriptan) ne sont offerts que sur ordonnance dans la présentation suivante :

Comprimés TEVA-ALMOTRIPTAN à 12,5 mg : Un comprimé pelliculé, biconvexe, de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé, uni d'un côté et portant l'inscription « AL » gravée de l'autre contient 12,5 mg d'almotriptan. Boîtes de 6 comprimés (contenant 2 plaquettes thermoformées de 3 comprimés chacune).

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone et stéarylfumarate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

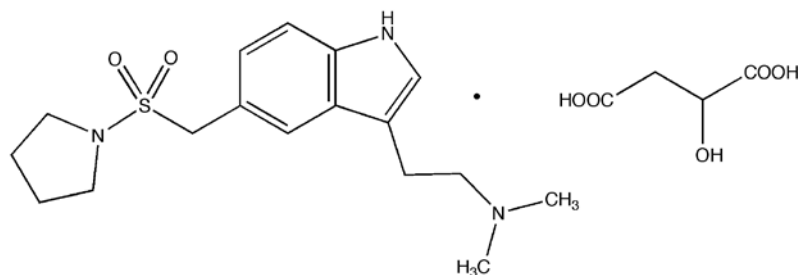
Dénomination commune : Malate d'almotriptan

Dénomination systématique : (±) Hydroxybutanedioate de 1-[[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1H-indol-5-yl]-méthyl]-sulfonyl]-pyrrolidine

Formule moléculaire : $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_5$

Masse moléculaire : 469,55

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Poudre cristalline blanche à jaunâtre.

Solubilité : Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol.

pKa : 9,3 (à environ 25 °C)

pH : 4,08 (solution aqueuse à 1,0 % à environ 25 °C)

Coefficient de partage : $\text{Log}_{10} P_{1\text{-octanol/eau}} : -0,4$

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres de biodisponibilité de deux types de comprimés d'almotriptan à 12,5 mg — Teva-Almotriptan (Teva Canada Limitée) et AXERT[®] (McNeil, Soins-santé grand public, Canada), mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à répartition aléatoire comprenant deux périodes et deux traitements, menée à l'insu chez des volontaires de sexe masculin et de sexe féminin (n = 31) à jeun.

Almotriptan (1 × 12,5 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	293,1	289,3	101,3	99,1-103,6
	297,4 (17,8)	294,0 (18,3)		
ASC _I (ng•h/mL)	301,4	297,9	101,2	99,1-103,3
	305,8 (17,6)	302,7 (18,2)		
C _{max} (ng/mL)	39,2	37,4	104,7	98,2-111,6
	40,6 (27,0)	38,8 (27,3)		
t _{max} [§] (h)	2,0 (0,8-5,0)	2,3 (0,5-5,0)		
t _{1/2} [¶] (h)	4,5 (17,5)	4,6 (17,8)		

* Comprimés Teva-Almotriptan à 12,5 mg (Teva Canada Limitée).

[†] Comprimés AXERT[®] à 12,5 mg (McNeil, Soins-santé grand public, Canada) achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

[¶] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

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

Démographie des études et méthodologie

Adultes (> 18 ans)

L'efficacité de l'almotriptan a été établie dans trois essais multicentriques à répartition aléatoire et à double insu contrôlés par placebo. La plupart des patients qui y ont participé étaient des femmes (86 %) de race caucasienne (> 98 %) dont l'âge moyen s'élevait à 41 ans (18 – 72 ans) (voir le tableau IV). Les patients ont reçu pour consigne de traiter une migraine modérée à intense et d'évaluer la douleur deux heures après la prise du médicament à l'étude. Les patients étaient

autorisés à prendre un médicament de secours si la douleur n'avait pas disparu ou n'était pas devenue simplement faible. Par contre, si la douleur était réapparue ou s'était intensifiée de nouveau dans les 2 à 24 heures ayant suivi sa disparition ou son atténuation initiale deux heures après la prise du médicament, on considérait alors qu'il s'agissait d'une rechute et le patient devait alors prendre une deuxième dose du médicament à l'étude. Les symptômes associés — nausées, vomissements, photophobie et phonophobie — ont également été évalués lors de ces essais.

Dans ces études, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse (disparition de la douleur ou douleur légère) deux heures après le traitement était nettement plus élevé chez les patients qui avaient reçu 6,25 mg ou 12,5 mg d'almotriptan que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Le pourcentage de patients ayant signalé un soulagement de la douleur était plus élevé dans le groupe ayant reçu la dose de 12,5 mg que dans le groupe à 6,25 mg. Les doses de plus de 12,5 mg n'ont pas entraîné de réponse significativement supérieure. Les résultats de ces essais sont présentés dans les tableaux IV à VI.

Tableau IV — Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques menés chez les adultes

Étude n°	Placebo	Posologie, voie d'administration, durée	Sujets (n = effectif)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
1 – 3 (adultes)	Multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo	6,25 mg et 12,5 mg, voie orale, sur 24 h	1602 (88 % des sujets ont terminé l'étude)	41 (18 – 72)	H/F

Résultats des études

Adultes

L'efficacité de l'almotriptan a été établie dans trois essais multicentriques européens à répartition aléatoire et à double insu contrôlés par placebo. La plupart des patients qui y ont participé étaient des femmes (86 %) de race caucasienne (> 98 %) dont l'âge moyen s'élevait à 41 ans (18 – 72 ans). Les patients ont reçu pour consigne de traiter une migraine modérée à intense et d'évaluer la douleur deux heures après la prise du médicament à l'étude. Les patients étaient autorisés à prendre un médicament de secours si la douleur n'avait pas disparu ou n'était pas devenue simplement faible. Par contre, si la douleur était réapparue ou s'était intensifiée de nouveau dans les 2 à 24 heures ayant suivi sa disparition ou son atténuation initiale deux heures après la prise du médicament, on considérait alors qu'il s'agissait d'une rechute et le patient devait alors prendre une deuxième dose du médicament à l'étude. Les symptômes associés — nausées, vomissements, photophobie et phonophobie — ont également été évalués lors de ces essais.

Dans ces études, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse (disparition de la douleur ou douleur légère) deux heures après le traitement était nettement plus élevé chez les patients qui avaient reçu 6,25 mg ou 12,5 mg d'almotriptan que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Dans l'étude n° 1, l'almotriptan à 12,5 mg s'est révélé supérieur au placebo des les 30 minutes ayant suivi l'administration du médicament (comparaison par paires, $p = 0,0485$). Le pourcentage de

patients ayant signalé un soulagement de la douleur était plus élevé dans le groupe ayant reçu la dose de 12,5 mg que dans le groupe à 6,25 mg. Les doses de plus de 12,5 mg n'ont pas entraîné de réponse significativement supérieure. Les résultats de ces essais sont présentés dans les tableaux V à VII.

Tableau V — Résultats de l'étude n° 1 chez les adultes

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour une posologie particulière du médicament	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients ayant obtenu une réponse (disparition de la douleur ou douleur légère) 2 heures après le traitement	6,25 mg – 56,3 %* (n = 167) 12,5 mg – 58,5 %† (n = 164)	32,5 % (n = 80)

* p = 0,002 (comparaison avec le placebo)

† p < 0,001 (comparaison avec le placebo)

Tableau VI — Résultats de l'étude n° 2 chez les adultes

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour une posologie particulière du médicament	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients ayant obtenu une réponse (disparition de la douleur ou douleur légère) 2 heures après le traitement	12,5 mg – 56,5 %‡ (n = 184)	42,4 % (n = 98)

‡ p = 0,008 (comparaison avec le placebo)

Tableau VII — Résultats de l'étude n° 3 chez les adultes

Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique pour une posologie particulière du médicament	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
Patients ayant obtenu une réponse (disparition de la douleur ou douleur légère) 2 heures après le traitement	6,25 mg – 57,3 %* (n = 360) 12,5 mg – 64,6 %† (n = 373)	33,9 % (n = 176)

† p < 0,001 (comparaison avec le placebo)

On ne peut établir de comparaison valide entre ces résultats et ceux d'autres études sur le traitement antimigraineux. En effet, compte tenu des différences observées en ce qui a trait aux chercheurs responsables des diverses études, au moment de leur réalisation, à l'échantillonnage des patients, aux critères d'évaluation, à l'interprétation de critères identiques mais dans des conditions différentes (dose, schéma posologique, etc.), l'estimation quantitative de la réponse au traitement et le moment où celle-ci est observée risquent de varier considérablement de l'une à l'autre.

Après l'administration de l'almotriptan, une diminution de la fréquence des nausées et des vomissements ainsi que des symptômes de photophobie et de phonophobie a été observée chez les patients adultes qui en présentaient au début de l'étude, par comparaison avec le placebo.

Deux à 24 heures après l'administration de la dose initiale du médicament à l'étude, les patients ont été autorisés à prendre un médicament de secours ou une deuxième dose du médicament à l'étude pour soulager la douleur. L'utilisation d'un médicament de secours a été plus fréquente dans les groupes sous placebo que dans les groupes sous traitement actif par l'almotriptan.

L'efficacité de l'almotriptan n'a pas été influencée par les facteurs suivants : présence d'aura, sexe, poids ou âge du patient, prise de contraceptifs oraux ou utilisation concomitante de médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine (p. ex. bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques, antidépresseurs tricycliques). On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l'effet de la race sur l'efficacité du médicament.

Adolescents (12 à 17 ans)

L'efficacité des comprimés de malate d'almotriptan chez les adolescents a été évaluée dans une étude à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo d'une durée de 42 jours et comportant quatre groupes de traitement (almotriptan à 6,25 mg, à 12,5 mg et à 25 mg, et placebo). Les patients ayant participé à cette étude avaient des antécédents d'au moins un an de migraine avec ou sans aura, souffraient d'une à six crises modérées par mois et étaient majoritairement de sexe féminin (60 %) et de race caucasienne (75 %). Environ 80 % des patients des groupes placebo et almotriptan sont demeurés dans l'étude jusqu'à la fin. Les patients ont reçu pour consigne de prendre leur dose de médicament dès que possible après la survenue d'une crise modérée ou intense, sans dépasser 4 heures. Deux heures après la prise d'une dose du médicament à l'étude, les patients devaient évaluer l'intensité de leur céphalée. Les symptômes associés — nausées, vomissements, photophobie et phonophobie — ont également été évalués lors de cette étude.

Dans cette étude, le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de la douleur deux heures après le traitement était nettement plus élevé (c.-à-d. différence statistiquement significative) chez les patients des trois groupes sous almotriptan que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Le tableau VIII présente le taux de réponse observé 2 heures après l'administration des doses de 6,25 mg et 12,5 mg d'almotriptan. La dose de 25 mg n'a pas entraîné de soulagement plus marqué de la douleur.

Tableau VIII — Taux de réponse observé deux heures après le traitement de la céphalée initiale

Étude n°	Placebo	Almotriptan à 6,25 mg	Almotriptan à 12,5 mg
1	55,3 % 94/170 patients	71,8 %* 127/177 patients	72,9 %† 132/181 patients

* p = 0,001 (comparaison avec le placebo)

† p < 0,001 (comparaison avec le placebo)

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un résultat statistiquement significatif, la fréquence des cas de photophobie et de phonophobie associées à la migraine a été moins élevée avec l'administration de l'almotriptan (6,25 mg et 12,5 mg) qu'avec l'administration du placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'objectif derrière la création de l'almotriptan était de produire un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} qui eût un meilleur profil d'efficacité et d'innocuité que les autres agents. La pharmacologie de l'almotriptan a été évaluée *in vitro* sur le tissu artériel humain. On a ainsi montré que l'affinité de l'almotriptan pour les artères méningées humaines et sa capacité à en induire la vasoconstriction étaient plus élevées que celles du sumatriptan. En outre, l'almotriptan a une affinité plus élevée pour les artères méningées que pour les artères pulmonaires ou coronaires. L'affinité de l'almotriptan pour les artères méningées humaines est trois fois supérieure à celle du sumatriptan. La portée clinique de ces observations *in vitro* sur l'innocuité de l'almotriptan n'est pas connue.

L'affinité de l'almotriptan pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} a été mise en évidence par déplacement de radioligands dans des préparations membranaires. Les seuls récepteurs vis-à-vis desquels on a observé une liaison significative lors d'études additionnelles sur la liaison de l'almotriptan à d'autres sous-types de récepteurs sont les récepteurs muscariniques et les récepteurs opiacés non sélectifs. L'almotriptan n'a présenté qu'une affinité minimale ou nulle pour les récepteurs du CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine), les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, les récepteurs d'endothélines et de tachykinines, ou les récepteurs histaminiques. Aucune activité n'a été observée non plus aux sites de fixation de l'adénosine, de la noradrénaline et de la sérotonine.

D'après les données d'études visant à établir la posologie, les doses de 6,25 mg et de 12,5 mg sont les plus sûres et les plus efficaces pour le soulagement de la douleur et des symptômes associés à la migraine. Deux études ont évalué les effets de l'almotriptan sur la résistance vasculaire, la fréquence cardiaque et la tension artérielle chez le chat anesthésié. Or bien qu'une hausse passagère de la tension artérielle ait été observée dans certains cas, aucune variation systématique de la tension artérielle moyenne ou de la fréquence cardiaque n'a été notée jusqu'à concurrence de 3 mg/kg. Une augmentation de la résistance vasculaire des carotides (276 % p/r à la valeur initiale) a été observée, laquelle s'accompagnait d'une diminution du débit sanguin (72 % p/r à la valeur initiale).

Il a également été montré que l'almotriptan induit une réduction dose-dépendante du débit sanguin dans les anastomoses artérioveineuses.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité de doses uniques orales, intraveineuses et sous-cutanées d'almotriptan ont été menées chez le rat et la souris. L'administration d'une dose orale unique de 2000 mg/kg d'almotriptan a été létale chez la souris comme chez le rat, mais la dose de 1000 mg/kg n'a pas entraîné de décès. Précédant habituellement le trépas, les signes cliniques de toxicité comprenaient le ptosis, des tremblements, une démarche anormale, de la mydriase (rats) et des convulsions cloniques. L'observation macroscopique a révélé une irritation au point d'injection chez les deux espèces après l'administration sous-cutanée.

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 intéressant le système nerveux central et des signes apparentés ont été observés chez les rats ayant reçu des doses orales ≥ 100 mg/kg. Les chiens se sont révélés plus sensibles, les signes et symptômes de toxicité s'étant manifestés à partir de doses de 2 mg/kg/jour. Environ une heure après l'administration du médicament, les chiens d'une étude de toxicité orale d'une durée de quatre semaines ont présenté de nombreux signes cliniques, dont les manifestations suivantes : 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. La fréquence et la gravité des signes cliniques semblaient être liées à la dose. La sensibilité des chiens aux effets des triptans sur le SNC a été observée avec d'autres médicaments.

Chez le chien, les signes cardiovasculaires observés chez les mâles et les femelles consistaient en une augmentation de la fréquence cardiaque dans l'heure ayant suivi l'administration du médicament par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse. Chez le rat, des altérations histologiques ont été observées dans la glande thyroïde des animaux ayant reçu des doses orales de 400 mg/kg/jour ou plus. Enfin, des variations mineures possiblement liées au traitement par l'almotriptan ont été observées chez les deux espèces. Ces variations concernaient l'hématologie, la biochimie clinique et les analyses d'urine. Aucune lésion macroscopique ou microscopique liée au médicament n'a pu être corrélée avec ces variations.

Allaitement

Les concentrations d'almotriptan observées dans le lait maternel de rates ayant reçu le médicament pendant la lactation étaient équivalentes aux concentrations plasmatiques 0,5 heure après l'administration, et sept fois plus élevées que ces dernières au bout de 6 heures.

RÉFÉRENCES

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 [abstract]. *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 [abstract]. *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 de AXERT[®], McNeil, Soins-santé grand public, Numéro de contrôle : 158608, Date de révision : 6 novembre 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-ALMOTRIPTAN Comprimés d'almotriptan

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Décrivez vos symptômes au médecin, afin qu'il puisse établir si vous souffrez ou non de migraines. N'utilisez TEVA-ALMOTRIPTAN qu'en cas de crise migraineuse. TEVA-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 qu'est-ce qui la distingue des autres formes de 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.

Certaines personnes peuvent avoir des symptômes visuels avant la survenue de la migraine, par exemple elles peuvent voir des éclairs ou des lignes ondulantes. Ce phénomène porte le nom d'*aura*.

En général, les crises migraineuses durent plusieurs heures et se répètent souvent. Dans de rares cas, elles peuvent durer plus d'une journée. Leur intensité et leur fréquence sont variables.

Votre médecin se basera sur vos symptômes pour établir si vous souffrez ou non de migraines.

Quelles sont les personnes qui souffrent de migraines?

La migraine a tendance à survenir chez les membres d'une même famille. Hommes et femmes peuvent en souffrir, mais elles sont plus fréquentes chez les femmes.

Qu'est-ce qui peut déclencher une crise?

Certains facteurs, croit-on, pourraient déclencher les crises chez certaines personnes, par exemple :

- certains aliments ou certaines boissons (p. ex. le fromage, le chocolat, les agrumes, la caféine et l'alcool);
- le stress;
- un changement de comportement (p. ex. manque de sommeil ou sommeil prolongé, repas manqués, modification du régime alimentaire);
- des changements hormonaux chez la femme (p. ex. règles).

Il est possible que vous puissiez prévenir les migraines ou en réduire la fréquence si vous savez quels facteurs spécifiques les déclenchent. La tenue d'un journal des maux de tête pourrait vous aider à identifier et à surveiller les facteurs susceptibles de déclencher vos migraines. Une fois ces facteurs identifiés, vous pourrez modifier votre mode de vie en conséquence et votre médecin pourra adapter votre traitement.

Les effets de ce médicament :

La migraine serait causée, croit-on, par une dilatation des vaisseaux sanguins de la tête. TEVA-ALMOTRIPTAN produit un rétrécissement du diamètre de ces vaisseaux, ce qui soulage la douleur et les autres symptômes de la migraine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre TEVA-ALMOTRIPTAN si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique grave à TEVA-ALMOTRIPTAN ou à l'un des ingrédients de ce médicament;
- vous souffrez d'hypertension non maîtrisée;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque ou vous avez des antécédents de troubles cardiaques;

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être pris dans les 24 heures qui suivent ou qui précèdent un traitement par 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 de type ergotamine, comme l'ergotamine (Bellergal[®] Spacetabs[®], Cafergot[®], Ergodryl^{MC}), la dihydroergotamine (Dihydroergotamine (DHE), Migranal[®]) ou le méthysergide (Sansert[®]). (Les marques indiquées sont les marques de commerce de leurs propriétaires respectifs; ce ne sont pas des marques de commerce de McNeil, Soins-santé grand public, une division de Johnson & Johnson Inc.)

L'ingrédient médicamenteux est :

Le malate d'almotriptan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane,

glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone et stéaryl fumarate de sodium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 12,5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser TEVA-ALMOTRIPTAN, faite savoir à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes médicaux ou en avez eu dans le passé;
- vous avez des antécédents d'hypertension, de douleur thoracique, d'essoufflement, d'AVC ou de maladie cardiaque
- vous avez des facteurs de risque de maladie cardiaque, tels que :
 - hypertension ou diabète
 - hypercholestérolémie
 - obésité
 - tabagisme
 - antécédents familiaux de cardiopathie
 - vous êtes ménopausée
 - vous êtes un homme de plus de 40 ans
- vous avez des allergies ou en avez déjà eues;
- vous êtes allergique aux sulfamides (si vous ne savez pas au juste ce que sont les sulfamides, informez-vous auprès de votre médecin);
- vous souffrez de maladie rénale ou hépatique;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez votre enfant ou prévoyez le faire;
- vous prenez des médicaments ou prévoyez en prendre (cela comprend ceux que vous prenez normalement en cas de migraine ainsi que les médicaments en vente libre).

À moins d'en avoir déjà discuté avec votre médecin, ne prenez pas TEVA-ALMOTRIPTAN si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être, si vous essayez de le devenir ou si vous n'utilisez pas de méthode de contraception fiable.

L'utilisation trop fréquente de TEVA-ALMOTRIPTAN pourrait intensifier vos céphalées. Si cela se produit, votre médecin pourrait vous recommander de ne plus prendre TEVA-ALMOTRIPTAN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-ALMOTRIPTAN comprennent les suivants :

- médicaments appartenant à la même classe que l'almotriptan;
- médicaments de type ergotamine;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO);
- kétoconazole, itraconazole, ritonavir ou érythromycine;
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN);

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être utilisé dans les 24 heures qui suivent ou qui précèdent la prise d'un agent appartenant à la même classe, comme le naratriptan (Amerge®), le rizatriptan (Maxalt®), le sumatriptan (Imitrex®) ou le zolmitriptan (Zomig®).

TEVA-ALMOTRIPTAN ne doit pas être utilisé dans les 24 heures qui suivent ou qui précèdent la prise d'un médicament de type ergotamine, comme l'ergotamine (Bellergal® Spacetabs®), Cafergot®, Ergodryl^{MC}), la dihydroergotamine (Dihydroergotamine (DHE), Migranal®) ou le méthysergide (Sansert®).

Mentionnez 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 tranylcypromine (Parnate®) pour le traitement d'une dépression, ou s'il y a moins de deux semaines que vous avez cessé de prendre un IMAO.

Mentionnez 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 s'il y a moins d'une semaine que vous avez cessé de prendre l'un de ces médicaments.

Si vous prenez des inhibiteurs sélectifs 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 (IRSN), tels que la venlafaxine ou la duloxétine pour la dépression, demandez conseil à votre médecin au sujet de TEVA-ALMOTRIPTAN, car une complication potentiellement mortelle, connue sous le nom de *syndrome sérotoninergique*, peut survenir lorsque des médicaments de la classe des triptans – tels que TEVA-ALMOTRIPTAN – et des médicaments employés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (ISRS et IRSN) sont pris en même temps. Les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes : agitation, diarrhée, hallucinations, coma, perte de coordination, nausées, fréquence cardiaque rapide, vomissements, augmentation de la température corporelle, modifications de la tension artérielle et exagération des réflexes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Que votre médecin vous ait prescrit une dose de 6,25 mg ou de 12,5 mg pour traiter vos migraines, lorsque vous avez une crise, prenez TEVA-ALMOTRIPTAN conformément à ses directives. Si votre mal de tête réapparaît après la première dose, vous pouvez prendre une deuxième dose à tout moment, à la condition **d'attendre deux heures** après la prise de la première dose. Si la première dose ne vous a pas soulagé du tout, ne prenez **pas** de deuxième dose sans d'abord consulter votre médecin. Ne prenez pas plus de 25 mg de TEVA-ALMOTRIPTAN (par exemple deux comprimés à 12,5 mg) par période de 24 heures. Si votre état

s'aggrave, consultez votre médecin.

Surdosage :

Si vous avez pris une quantité supérieure à celle qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison le plus proche, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments de prescription, TEVA-ALMOTRIPTAN peut causer des effets indésirables. En général, l'almotriptan a été bien toléré dans les études. Les effets secondaires étaient habituellement légers et temporaires. La liste qui suit ne présente **pas** tous les effets secondaires qui ont été signalés avec l'almotriptan. Ne vous fiez pas uniquement au présent feuillet de renseignements pour obtenir des informations sur les effets secondaires. Demandez à votre médecin de discuter avec vous de la liste complète des effets secondaires.

Les effets indésirables ayant été signalés **le plus fréquemment** au cours des études sont les suivants :

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

D'autres effets indésirables peuvent également survenir dans de rares cas, par exemple les suivants : essoufflement, respiration sifflante, palpitations, augmentation de la tension artérielle, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière.

Si l'un ou l'autre de ces effets se produit, cessez de prendre TEVA-ALMOTRIPTAN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous éprouvez de la somnolence après avoir pris TEVA-ALMOTRIPTAN, abstenez-vous de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'effectuer d'autres tâches complexes jusqu'à ce que vous ayez acquis la certitude que cet effet a disparu.

Appelez votre médecin immédiatement si vous avez une sensation de constriction, de douleur, de pression ou de lourdeur dans la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire après avoir pris TEVA-ALMOTRIPTAN. Ne reprenez pas TEVA-ALMOTRIPTAN avant que votre médecin vous ait examiné.

Si vous vous sentez mal ou vous avez des symptômes que vous ne

comprenez pas ou qui vous inquiètent pendant le traitement, appelez votre médecin sans tarder.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous avez des symptômes évoquant une réaction allergique (comme une éruption cutanée ou de l'urticaire) après la prise de TEVA-ALMOTRIPTAN.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-ALMOTRIPTAN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Essoufflement, respiration sifflante, palpitations, augmentation de la tension artérielle, fréquence cardiaque rapide ou irrégulière.			√
Très rare	Sensation de constriction, de douleur, de pression ou de lourdeur dans la poitrine, la gorge, le cou ou la mâchoire			√
	Réaction allergique (enflure des paupières, du visage ou des lèvres éruptions cutanées, démangeaisons cutanées, bosses sur la peau ou urticaire)			√

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ce médicament peut être dangereux pour les enfants. Conservez-le dans un lieu sûr, hors de leur portée. Rangez-le dans un endroit où la température se situe entre 15 °C et 30 °C. Si la date de péremption est échuë, défaites-vous-en de manière appropriée. Si

votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, ne conservez pas les comprimés qui vous restent, sauf s'il vous le recommande. Assurez-vous que les comprimés dont vous vous êtes débarrassé sont hors de la portée des enfants.

Signalement des effets secondaires

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 pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais);
1 (877) 777-9117 (français);
ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 10 avril 2015