

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Almogran 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää almotriptaani D,L-vetymalaattia määrän, joka vastaa 12,5 mg almotriptaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu A.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Akuutti migreeniperäinen päänsärky, joko ennakko-oirein tai ilman niitä.

4.2. Annostus ja antotapa

Almogran tulisi ottaa nesteen kanssa mahdollisimman aikaisin migreeniperäisen päänsärryn ilmaantuessa, mutta se tehoaa myös myöhemmin otettuna.

Almotriptaania ei tule käyttää profylaktisesti.

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Aikuiset (18–65-vuotiaat)

Suosittelun annos on 1 tabletti, joka sisältää 12,5 mg almotriptaania. Toinen annos voidaan ottaa, jos oireet palaavat vuorokauden sisällä. Annosten välin tulisi olla vähintään kaksi tuntia.

Mikäli ensimmäinen annos ei tehoa, ei toista annosta tulisi ottaa samaan kohtaukseen, koska toisen annoksen tehosta ei ole tutkimuksia.

Suosittelun enimmäisannos on kaksi annosta vuorokaudessa.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Almotriptaania käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole tietoa. Lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa näissä ikäryhmissä.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Annostus kuten aikuisilla. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta yli 65-vuotiailla ei ole systemaattisesti tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa niillä potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vakavassa munuaisten vajaatoiminnassa enimmäisannos on yksi 12,5 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta

Almotriptaania käytöstä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tietoa. (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien tavoin almotriptaania ei tulisi antaa potilaille, joilla on ollut tai on iskeeminen sydänsairaus tai sen oireita (sydäninfarkti, rasisurintakipu, dokumentoitu kivuton iskemia, Prinzmetal-angina) tai lievä tai keskivaikea kontrolloimaton hypertensio tai vaikea hypertensio.

Potilaat, joilla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Ääreisverenkiertosairaus.

Samanaikaista käyttöä ergotamiinin tai sen johdosten (mukaanlukien metyyliisergidi) ja muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien kanssa tulisi välttää.

Potilaat, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Almotriptaania tulisi käyttää vain, kun migreenidiagnoosi on varma. Sitä ei tule käyttää basilaarisen, hemiplegisen tai oftalmoplegisen migreenin hoitoon.

Päänsärkypotilailla, joilla ei ole aiemmin diagnosoitu migreeniä tai joilla on epätyypillisiä migreenin oireita, tulisi poissulkea muut mahdolliset vakavat neurologiset sairaudet, ennen kuin aloitetaan mitään akuuttia hoitoa. Aivohalvauksia on raportoitu 5-HT_{1B/1D}-agonisteilla hoidetuilla potilailla. On syytä ottaa huomioon, että migreenipotilailla voi olla suurentunut aivoverisuoniin kohdistuvien haitallisten tapahtumien riski (esimerkiksi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus, TIA).

Muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien tavoin hyvin harvoissa tapauksissa on raportoitu sepelvaltimoiden vasospasmeja ja sydäninfarkteja. Tämän vuoksi almotriptaania ei tulisi ilman ennakkoselvitystä antaa potilaille, joilla saattaa olla tunnistamaton sydänsairaus. Tällaisia ovat henkilöt, joilla on sepelvaltimotaudille altistavia riskitekijöitä, kuten hoitamaton verenpainetauti, hyperkolesterolemia, lihavuus, sokeritauti, tupakointi tai suvussa sydän- ja verisuonisairauksia ja postmenopausi-ikäiset naiset ja yli 40-vuotiaat miehet. Ennakkoselvityksissä ei kaikkien potilaiden sydänsairautta välttämättä havaita, joissain erittäin harvoissa tapauksissa vakavia sydänoireita on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet 5-HT₁-agonisteja.

Almotriptaania käytön yhteydessä voi esiintyä ohimeneviä oireita, kuten rintakipua ja puristavia tuntemuksia. Nämä tuntemukset saattavat olla voimakkaita ja niitä voi esiintyä myös kaulan alueella (ks. kohta 4.8). Jos oireiden oletetaan johtuvan iskeemisestä sydänsairaudesta, lääkettä ei tule käyttää ennen kuin asianmukainen kliininen arvio on suoritettu.

Almotriptaania määrättäessä on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla epäillään olevan yliherkkyys sulfonamideille.

Triptaanien ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai triptaanien ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) samanaikaisen käytön on raportoitu aiheuttavan serotoniinioireyhtymää (ominaista mm. mielentilamuutokset, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset häiriöt), johon liittyvät reaktiot voivat olla vaikeita. Jos almotriptaania ja SSRI- tai SNRI-lääkkeen samanaikainen käyttö on kliinisesti aiheellista, tulee potilasta seurata asianmukaisesti etenkin hoidon aloitusvaiheessa, annosta suurennettaessa tai uutta serotoninergistä lääkitystä lisätessä (ks. kohta 4.5).

On suositeltavaa, ettei ergotamiinia käytetä 6 tuntiin almotriptaatin annostelusta, eikä almotriptaania tulisi käyttää 24 tuntiin ergotamiinia sisältävien valmisteiden annostelusta. Kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 12 terveelle henkilölle, ei havaittu additiivista vasospastista vaikutusta annosteltaessa almotriptaania ja ergotamiinia suun kautta. Additiivinen vaikutus on kuitenkin teoreettisesti mahdollista (ks. kohta 4.3).

Potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, enimmäisannos on 12,5 mg vuorokaudessa.

Varovaisuutta on noudatettava, mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Vakavassa maksasairaudessa lääkkeen käyttö on vasta-aiheinen (ks. kohta 5.2).

Haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä käytettäessä triptaaneja samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Kuten kaikki 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit almotriptaani voi aiheuttaa lievää ohimenevää verenpaineen nousua. Vanhuksilla verenpaineen nousu voi olla huomattavaa.

Särkylääkepänsärky

Päänsärkyyn käytetyn kipulääkkeen pitkittynyt käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos epäillään särkylääkepänsärkyä, tulee kääntyä lääkärin puoleen ja lääkitys tulee keskeyttää. Särkylääkepänsärkyä tulee epäillä sellaisten potilaiden kohdalla, jotka kärsivät useista tai päivittäisistä päänsäryistä säännöllisestä kipulääkkeen käytöstä huolimatta (tai sen johdosta).

Almotriptaatin suositeltua enimmäisannostusta ei tule ylittää.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty monoamiinioksidaasi-A-estäjien, beetasalpaajien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, kalsiuminestäjien ja sytokromi-P450 isoentsyymit 3A4 ja 2D6 estäjien kanssa. Yhteisvaikutustutkimuksia *in vivo* ei ole tehty muiden lääkkeiden kanssa.

Samanaikaisen monoamiinioksidaasi-estäjien käytön yhteydessä ei voida sulkea pois farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen aiheuttaman serotoninergisen oireyhtymän mahdollisuutta. Tilanne on sama myös muiden 5-HT₁-agonistien kohdalla.

Serotoniinioireyhtymään (ominaista mm. mielenilamuutokset, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset häiriöt) liittyviä oireita on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) ja triptaaneja tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI) ja triptaaneja (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö verapamiilin (kalsiumkanava salpaaja, CYP3A4 substraatti) kanssa sai aikaan 20 % lisäyksen almotriptaatin C_{max} arvossa ja AUC:ssa. Muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä. Myöskään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Samanaikainen käyttö propranololin kanssa ei muuttanut almotriptaatin farmakokinetiikkaa. Myöskään kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

In vitro tutkimuksissa on arvioitu almotriptaatin kykyä estää ihmisen maksan mikrosomeissa keskeisten CYP entsyymien ja monoamiinioksidaasin (MAO) toimintaa. Näiden tutkimusten perusteella voidaan olettaa, ettei almotriptaani muuta CYP tai MAO-A ja MAO-B entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Almotriptaanin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain hyvin vähän tietoa. Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). On syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä almotriptaania raskaana oleville naisille.

Imetys

Almotriptaanin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rotilla suoritettavat kokeet osoittavat, että almotriptaani ja/tai sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Tämän takia lääkkeen antamista imettäville naisille tulee tarkoin harkita. Lääkkeen mahdollinen vaikutus lapseen voidaan kuitenkin minimoida välttämällä rintaruokintaa vuorokauden ajan lääkkeen otosta.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Almotriptaanin vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Koska migreenikohtauksen aikana sekä almotriptaanihoidon haittavaikutuksena saattaa esiintyä uneliaisuutta, on lääkkeen käytössä oltava varovaisia tarkkuutta vaativia tehtäviä suorittavien potilaiden kohdalla.

4.8. Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa almotriptaania on tutkittu yli 2700 potilaalla. Hoitajaksot olivat pisimmillään yhden vuoden mittaisia. Terapeuttisilla annostasoilla tavallisimmat haittavaikutukset olivat huimaus, unihäiriöt, pahoinvointi, oksentelu ja väsymys. Minkään haittavaikutuksen esiintyvyys ei ollut yli 1,5 %.

Seuraavat haittavaikutukset on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan laskevassa järjestyksessä yleisyytensä perusteella. Esiintyvyydet on ilmoitettu seuraavasti: Hyvin yleinen (>1/10), Yleinen (\geq 1/100, <1/10), Melko harvinainen (\geq 1/1 000, <1/100), Harvinainen (\geq 1/10 000, <1/1 000), Hyvin harvinainen (<1/10 000) sisältäen myös yksittäiset tapaukset, ja Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Systeeminen elinluokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireet (mukaan lukien angioedeema), anafylaktiset reaktiot
Hermosto	huimaus, uneliaisuus	tuntohäiriöt, päänsärky		kouristukset
Silmät				näön heikkeneminen*, näön sumentuminen*
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus		
Sydän		palpitaatio	sepelvaltimoiden vasospasmi, sydäninfarkti, takykardia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		puristava tunne kurkussa		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi,	ripuli,		suoliston iskemia

	oksentelu	dyspepsia, suun kuivuminen		
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskipu, luustokipu		
Yleisoireet	väsymys	rintakipu, voimattomuus		

* Näköön liittyvät häiriöt voivat johtua myös itse migreenikohtauksesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus potilailla, jotka saivat 150 mg (suurin potilaille annettu annos), oli uneliaisuus.

Yliannostuksen hoidon tulisi olla oireenmukaista ja tärkeitä elintoimintoja ylläpitävää. Koska eliminaation puoliintumisaika on noin 3,5 tuntia, potilasta tulee tarkkailla ainakin 12 tuntia tai niin kauan kuin oireilu jatkuu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Migreenilääke. Selektiivinen 5-HT₁-reseptoriagonisti.
ATC-koodi: N02CC05.

Toimintamekanismi

Almotriptaani on selektiivinen 5-HT_{1B} ja 5-HT_{1D}-reseptoriagonisti. Nämä reseptorit saavat aikaan tiettyjen kraniaalisten verisuonten supistumisen, kuten eristettyjä kudospaarteja käyttäneet tutkimukset ovat osoittaneet. Almotriptaani toimii yhdessä myös kolmoishermon hermotalueen verisuonten kanssa. Se estää plasman proteiinien ekstravasaation kovakalvon suonista puolikuuhemosolmun ärsytyksen seurauksena. Tämä on hermoperäisen tulehduksen piirre, joka ilmeisesti liittyy migreenin patofysiologiaan. Almotriptaanilla ei ole merkittävää vaikutusta muihin 5-HT-reseptorialatyyppeihin eikä merkittävää reaktiivisuutta adrenergisten reseptoreiden, adenosiniinien, angiotensiinien, dopamiinien, endoteeliinien tai takykiniinien sitoutumispaikkojen kanssa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Almotriptaanin tehokkuus migreenikohtauksen akuutissa hoidossa osoitettiin neljässä lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui yli 700 potilasta. Potilaille annettiin 12,5 mg:n annos almotriptaania. Päänsärky alkoi lieventyä 30 minuutin kuluttua lääkkeen annosta. Vaste (kohtalaisesta tai kovasta päänsärystä lievään särkyyn tai säryn katoamiseen) almotriptaania saaneilla potilailla oli kahden tunnin kuluttua 57–70 % ja lumelääkettä saaneilla 32–42 %. Lisäksi almotriptaani vähensi migreenikohtauksiin liittyvää oksentelua, pahoinvointia sekä valon- ja äänenarkuutta.

5.2. Farmakokinetiikka

Almotriptaani imeytyy hyvin. Sen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on noin 70 %. Maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,5–3,0 tunnin kuluttua annostelusta. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta imeytymisen nopeuteen tai hyötyosuuteen. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat yhden suun kautta otetun 5–200 mg annoksen, C_{max} ja AUC-arvot olivat suhteessa annokseen, mikä osoittaa lääkkeen lineaarisen farmakokinetiikan. Eliminaation puoliintumisaika ($T_{1/2}$) on terveillä potilailla noin 3,5 tuntia. Almotriptaatin farmakokinetiikassa ei ole eroja miesten ja naisten välillä.

Yli 75 % lääkkeestä eliminoituu virtsaan ja loput ulosteeseen. Noin 50 % virtsaan ja ulosteeseen erittyneestä lääkkeestä on muuttumatonta almotriptaania. Tärkein biotransformaatio on monoamiinioksidaasivälitteinen (MAO-A) oksidatiivinen deaminaatio, joka johtaa indolietikkahappometaboliittiin. Sytokromi P450 (3A4- ja 2D6-isoentsyymit) ja flaviini- mono-oksigenaasientsyymit ovat myös mukana almotriptaatin metaboliassa. Mikään näistä metaboliiteista ei ole farmakologisesti merkittävää aktiivinen.

Terveillä koehenkilöillä laskimonsisäisesti annetun almotriptaani-annoksen jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus oli 195 L, kokonaispuhdistuma 40 L/h ja eliminaation puoliintumisaika 3,4 h. Kokonaispuhdistumasta kaksi kolmasosaa tapahtuu munuaisten kautta (CL_R). On myös mahdollista, että tubulaarista sekreetiota esiintyy. CL_R korreloi hyvin munuaisten toiminnan kanssa potilailla, joilla on lievä (kreatiinipuhdistuma: 60–90 ml/min), keskivaikea (kreatiinipuhdistuma: 30–59 ml/min) tai vaikea (kreatiinipuhdistuma: < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Keskimääräisen puoliintumisaajan ($T_{1/2}$) kasvu (7 tuntiin) on tilastollisesti ja kliinisesti merkittävä vain sellaisilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Verrattaessa terveisiin koehenkilöihin, maksimi plasmakonsentraation (C_{max}) lisäys oli almotriptaania saaneilla lievässä munuaisten vajaatoiminnassa 9 %, keskivaikeassa 84 % ja vaikeassa 72 %. Vastaava lisäys konsentraatiossa (AUC) oli 23 %, 80 % ja 195 %. Näiden tulosten perusteella vähenemä almotriptaatin kokonaispuhdistumassa oli -20 % lievässä, -40 % keskivaikeassa ja -65 % vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kuten odotettua, kokonaispuhdistuma (CL) ja munuaispuhdistuma (CL_R) alenivat, mutta terveiden iäkkäiden koehenkilöiden ja nuorten vertailuryhmän välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja.

Ihmisellä noin 45 % almotriptaatin eliminaatiosta tapahtuu maksametabolian kautta. Vaikka eliminaatiomekanismi olisi heikentynyt tai kokonaan estynyt, almotriptaatin maksimiplasmakonsentraatio voi nousta korkeintaan kaksinkertaiseksi normaalitasoon verrattuna. Voidaan olettaa, ettei munuaisfunktiossa (ja almotriptaatin munuaisten kautta tapahtuvassa puhdistumassa) tapahdu muutoksia vaikka maksan toimintakyky olisi heikentynyt. Potilailla, joilla on vakava munuaisten toimintahäiriö, C_{max} on kohonnut kaksinkertaiseksi ja AUC noin kolminkertaiseksi verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Farmakokineettisten parametrien maksimaalinen muutos huomattavassa maksan vajaatoiminnassa ei ylitä näitä arvoja. Tästä syystä almotriptaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiset tiedot turvallisuudesta toistuvilla toksisilla annoksilla ja lisääntymistoksiset tutkimukset ovat osoittaneet, että haittavaikutuksia esiintyy vain annoksilla, jotka ovat selvästi suuremmat kuin ihmisellä käytettävät maksimiannokset.

Almotriptaanilla ei ole osoitettu olevan mitään mutageenista vaikutusta tavanmukaisissa genotoksisissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa. Hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ole todettu karsinogeenisia vaikutuksia.

Muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien tavoin almotriptaani kiinnittyy melaniiniin. Koirilla tehdyissä, pisimmillään yhden vuoden mittaisissa, tutkimuksissa lääkkeellä ei havaittu olevan haitallista vaikutusta silmiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettiydin:
Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:
Hypromelloosi
Titaanioksidi (E171)
Makrogoli 400
Karnaubavaha

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3. Kesto aika

5 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al-läpipainopakkaukset 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 tai 18 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Almirall, S.A.
General Mitre 151
08022 Barcelona
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15631

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.08.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Almogran 12,5 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 12,5 mg almotriptan som almotriptan D,L-vätemalat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett märkt på ena sidan med "A".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen av migränanfall med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Almogran tabletter ska tas tillsammans med vätska så snart som möjligt efter att den migränrelaterade huvudvärken har börjat. Almogran har dock effekt även om det tas i ett senare skede.

Almotriptan ska ej användas som migränprofylax.

Tabletterna kan tas med eller utan föda.

Vuxna (18–65 år)

Rekommenderad dos är en tablett som innehåller 12,5 mg almotriptan. En andra dos kan tas om symtomen återkommer inom 24 timmar. Denna andra dos kan tas förutsatt att det har gått minst två timmar mellan de båda doserna.

Effekten av en andra dos för behandling av en och samma attack när den initiala dosen varit utan effekt har inte undersökts i kontrollerade studier. Om en patient inte svarar på den första dosen, ska en andra dos inte tas vid samma attack. Den maximala rekommenderade dosen är två doser under 24 timmar.

Barn och ungdom (under 18 år)

Det finns inga uppgifter beträffande användning av almotriptan till barn och ungdom. Därför rekommenderas inte almotriptan till dessa åldersgrupper.

Äldre personer (över 65 år)

Det behövs ingen dosjustering för äldre personer. Säkerhet och effekt av almotriptan hos patienter äldre än 65 år har inte utvärderats systematiskt.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ska inte ta mer än en tablett 12,5 mg under en 24-timmarsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga uppgifter beträffande användning av almotriptan till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

I likhet med andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister ska almotriptan inte användas till patienter som tidigare haft eller har symptom eller tecken på ischemisk hjärtsjukdom (hjärtinfarkt, angina pectoris, dokumenterad tyst ischemi, Prinzmetals angina), svår hypertoni och okontrollerad mild eller medelsvår hypertoni.

Patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom, transitoriska ischemiska attacker (TIA) eller perifer kärlsjukdom.

Samtidig administrering av ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid) och andra 5-HT_{1B/1D} agonister är kontraindicerat.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Almotriptan ska bara användas när det finns en klar migrändiagnos. Det ska inte användas för att behandla basilar-, hemiplegisk eller oftalmoplegisk migrän.

Liksom för andra akuta migränbehandlingar måste andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar huvudvärk hos patienter som inte tidigare diagnostiserats som migränpatienter och hos migränpatienter som uppvisar atypiska symtom. Cerebrovaskulära händelser har rapporterats för patienter som behandlats med 5-HT_{1B/1D} agonister. Man bör beakta att migränpatienter kan ha en ökad risk för vissa cerebrovaskulära tillstånd (t.ex. cerebrovaskulära händelser, transitorisk ischemisk attack TIA).

I mycket sällsynta fall har, liksom för andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister, kranskärlsvasospasm och hjärtinfarkt rapporterats. Almotriptan bör därför inte administreras till patienter som kan misstänkas ha odiagnostiserad kranskärlssjukdom utan att man dessförinnan har uteslutit potentiell underliggande kardiovaskulär sjukdom. Sådana patienter är till exempel kvinnor efter menopausen, män över 40 år och patienter med andra riskfaktorer för kranskärlssjukdom såsom okontrollerad hypertoni, hyperkolesterolemi, obesitas, diabetes, rökning eller uttalad hereditet för kardiovaskulär sjukdom.

Alla patienter med hjärtsjukdom identifieras inte med undersökning och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärtsymptom inträffat hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom efter behandling med 5-HT₁ agonister.

Efter intag av almotriptan kan övergående symtom uppträda såsom bröstsmärta och åttstrammingskänsla, vilken kan vara intensiv och även inkludera halsen (se avsnitt 4.8 Biverkningar). När sådana symtom bedöms indikera ischemisk hjärtsjukdom ska ingen ytterligare dos tas och lämplig utredning bör genomföras.

Försiktighet tillråds när almotriptan ges till patienter med känd överkänslighet för sulfonamider.

Serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) har rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin–noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI). Dessa biverkningar kan vara allvarliga. Lämplig övervakning av patienten är rekommenderad om samtidig behandling med almotriptan och en SSRI eller SNRI är kliniskt motiverad, särskilt i början

av behandlingen, vid dosökningar, eller vid tillägg av ytterligare ett serotonergt läkemedel (se även avsnitt 4.5).

Minst sex timmar bör förflyta efter användning av almotriptan innan behandling med ergotamin ges. Minst 24 timmar bör förflyta efter tillförsel av läkemedel av ergotamintyp innan almotriptan ges. Även om additiva vasospastiska effekter ej observerades i en klinisk studie där 12 friska försökspersoner fick almotriptan och ergotamin peroralt, är sådana additiva effekter teoretiskt möjliga (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion skall inte ta mer än en tablett under en 24-timmarsperiod.

Försiktighet rekommenderas till patienter med lätt till medelsvår leversjukdom och behandling är kontraindicerad till patienter med svår leversjukdom (se avsnitt 5.2).

Vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan biverkningar förekomma i ökad utsträckning.

Liksom andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister kan almotriptan orsaka lätt, övergående blodtrycksstegring, som kan vara mer uttalad hos äldre patienter.

Överförbrukning av läkemedel mot migrän

Långvarig behandling med smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation är känd eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk på grund av medicinsk överbehandling bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Den maximala rekommenderade almotriptandosen får ej överskridas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med monoaminoxidas A-hämmare, betablockerare, selektiva serotoninåterupptagshämmare, kalciumkanalblockerare och hämmare av cytochrome P450 isoenzymen 3A4 och 2D6. Det finns inga interaktionsstudier *in vivo*, vilka utvärderar effekten av almotriptan på andra läkemedel.

Liksom för andra 5-HT_{1B/1D} agonister kan den potentiella risken för serotonergt syndrom p.g.a. en farmakodynamisk interaktion vid samtidig behandling med MAO-hämmare ej uteslutas.

Det finns rapporter som beskriver patienter med symptom kompatibla med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) efter behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se även avsnitt 4.4).

Upprepad dosering med kalciumkanalblockeraren verapamil, ett substrat för CYP 3A4, resulterade i en 20 %-ig ökning av C_{max} och AUC för almotriptan. Ökningen anses inte vara kliniskt relevant. Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades.

Upprepad dosering med propranolol påverkade inte farmakokinetiken för almotriptan. Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades.

In vitro-studier utförda för att värdera almotriptans förmåga att hämma de viktigaste CYP-isoenzymen i humana levermikrosomer samt humant monoaminoxidas (MAO) visade att almotriptan inte förväntas påverka metabolismen av läkemedel vilka metaboliseras av CYP eller MAO-A och MAO-B enzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För almotriptan finns mycket begränsade data om gravida patienter tillgängligt. Djurstudier tyder inte på direkt eller indirekt skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Almotriptan ska förskrivas med försiktighet till gravida kvinnor.

Amning

Det finns inga data beträffande utsöndringen av almotriptan i modersmjölk. Studier på råttor har visat att almotriptan och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk.

Försiktighet skall iakttas vid ordination av läkemedlet till kvinnor som ammar. Barnets exponering bör minimeras genom att undvika amning 24 timmar efter intag av almotriptan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga studier av almotriptans effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Eftersom somnolens kan inträffa under en migränattack och har rapporterats som en biverkan till behandling med almotriptan, rekommenderas försiktighet hos patienter som utför krävande arbetsuppgifter.

4.8 Biverkningar

Almogran har studerats hos mer än 2 700 patienter under upp till ett år i kliniska studier. De vanligaste biverkningarna efter intag av terapeutisk dos var yrsel, somnolens, illamående, kräkning och trötthet. Ingen av biverkningarna har en incidens överstigande 1,5 %.

Nedanstående biverkningar har evaluerats under kliniska studier och/eller rapporterats under användning. De är listade per organsystem och i minskande frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (>1/10), vanliga (\geq 1/100 to <1/10), mindre vanliga (\geq 1/1 000 to <1/100), sällsynta (\geq 1/10 000 to <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner (inklusive angioödem) Anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Parestesi Huvudvärk		Krampanfall
Ögon				Synnedstättning * Dimsyn*
Öron och balansorgan		Tinnitus		
Hjärtat		Palpitation	Kranskärlsvasospasm Hjärtinfarkt Takykardi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Åtstrammingskänsla i halsen		
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré		Intestinal ischemi

	Kräkning	Dyspepsi Muntorrhet		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsmärta Skelettsmärta		
Allmänna symtom	Trötthet	Bröstmärta Asteni		

**Synrubbingar kan även uppträda under själva migränattacken.*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den oftast rapporterade biverkningen hos patienter som fick 150 mg (den högsta dos som gavs till patienter) var somnolens.

Överdoser ska behandlas symtomatiskt och vitala funktioner skall upprätthållas. Eftersom halveringstiden för elimineringen är cirka 3,5 timmar skall övervakningen fortsätta i minst 12 timmar eller så länge som symtomen kvarstår.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän. Selektiva 5-HT₁ receptoragonister
ATC-kod: N02C C05.

Verkningsmekanism

Almotriptan är en selektiv 5-HT_{1B} och 5-HT_{1D} receptoragonist. Dessa receptorer medierar vasokonstriktion i vissa kranieella kärl, vilket har demonstrerats i studier där man använt isolerade humana vävnadspreparat. Almotriptan interagerar även med det trigeminovaskulära systemet genom att förhindra extravasation av plasmaproteiner från durala kärl efter stimulering av trigeminusgangliet, vilket är ett kännetecken på neurogen inflammation som förefaller vara involverat i patofysiologin vid migrän. Almotriptan har ingen signifikant aktivitet på andra subtyper av 5-HT- receptorer och har ingen signifikant affinitet till adrenerga, adenosin-, angiotensin-, dopamin-, endotel- eller takykininbindningsställen.

Farmakodynamiska effekt

Almotriptans effekt vid akut behandling av migränanfall har etablerats i fyra kliniska placebo-kontrollerade multicenterstudier som omfattade mer än 700 patienter vilka fick 12,5 mg. Smärtlindringen började 30 minuter efter administrering, och den procentuella andelen response (minskning av huvudvärken från måttlig - svår till lätt eller ingen) efter 2 timmar var 57–70 % med almotriptan och 32–42 % efter placebo. Almotriptan hjälpte dessutom mot illamående, fotofobi och fonofobi relaterade till migränanfallen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Almotriptan absorberas väl med en oral biotillgänglighet på cirka 70 %. Maximala plasmakoncentrationer (C_{\max}) uppnås cirka 1,5 till 3,0 timmar efter administrering. Hastigheten och omfattningen av absorptionen påverkas ej av samtidigt födointag. Hos friska försökspersoner som fick orala engångsdoser som varierade från 5 mg till 200 mg var C_{\max} och AUC proportionella mot dosen, vilket tyder på en linjär farmakokinetik. Halveringstiden i eliminationsfasen ($t_{1/2}$) är cirka 3,5 timmar hos friska personer. Det finns inget som tyder på en könsrelaterad skillnad i på farmakokinetiken hos almotriptan.

Mer än 75 % av den administrerade dosen utsöndras via urinen och återstoden i faeces. Ungefär 50 % av utsöndringen via urin och faeces utgörs av oförändrat almotriptan. Den huvudsakliga biotransformationsvägen är via monoaminoxidas (MAO-A) -medierad oxidativ deaminering till indolättiksyremetaboliten. Cytokrom P450 (3A4 och 2D6 isoenzymen) och flavinmono-oxygenas är andra enzym som är involverade i almotriptans metabolism. Ingen av metaboliterna är signifikant farmakologiskt aktiv.

Efter en intravenös dos almotriptan som gavs till friska försökspersoner var de genomsnittliga värdena för distributionsvolym, totalt clearance och halveringstid i plasma i eliminationsfasen 195 l, 40 l/tim respektive 3,4 tim. Renalt clearance (CL_R) stod för cirka två tredjedelar av totalt clearance och renal tubulär sekretion är antagligen också involverad. CL_R korrelerar väl med njurfunktionen hos patienter med lätt (kreatinin-clearance: 60–90 ml/min), måttlig (kreatinin-clearance: 30–59 ml/min) och svår (kreatinin-clearance: < 30 ml/min) njurinsufficiens. Ökningen av medel $t_{1/2}$ (upp till 7 timmar) är statistiskt och kliniskt signifikant endast för patienter med svår njurinsufficiens. Jämfört med friska försökspersoner var ökningen i maximal plasmakoncentration (C_{\max}) för almotriptan 9 %, 84 % och 72 % för patienter med lätt, måttlig och svår njurinsufficiens respektive, medan ökningen i exponering (AUC) var 23 %, 80 % och 195 % respektive. Enligt dessa resultat var minskningen i totalclearance för almotriptan -20 %, -40 % och -65 % respektive för patienter med lätt, måttlig och svår njurinsufficiens. Som väntat minskade totalt (CL) och renalt (CL_R) clearance, men detta hade ingen klinisk relevans bland friska, äldre försökspersoner jämfört med en ung kontrollgrupp.

Baserat på mekanismerna för almotriptanclearance hos människa förefaller ca 45 % av almotriptaneliminationen ske via levermetabolism. Således skulle plasmanivåerna för almotriptan maximalt fördubblas vid fullständig blockad eller nedsättning av dessa clearancemekanismer, under antagande av att njurfunktion (och almotriptan renalt clearance) inte påverkas av leverfunktionen. Hos patienter med svår njurinsufficiens dubblas C_{\max} och AUC ökar uppskattningsvis trefaldigt jämfört med friska försökspersoner. Maximala förändringar i farmakokinetiska parametrar hos patienter med signifikant leverinsufficiens överskrider inte dessa intervall. Baserat på detta har inga studier av farmakokinetiken för almotriptan genomförts hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I farmakologiska säkerhetsstudier, toxicitetsstudier med upprepad dosering och reproduktionstoxikologiska studier observerades negativa effekter endast vid exponeringar långt över maximal exponering till människa.

Almotriptan visade ingen mutagen effekt i gängse studier för *in vitro*- och *in vivo* genotoxicitet och ingen karcinogen potential noterades i studier genomförda på mus och råttor.

I likhet med andra 5-HT_{1B/1D} receptoragonister binder sig almotriptan till melanin. Några okulära biverkningar i samband med läkemedlet har emellertid inte observerats i ettårsstudier på hund.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon
natriumstärkelseglykolat
Natriumstearylfumarat

Filmdragerande medel:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Askar som innehåller tryckförpackning av aluminiumfolie med 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 eller 18 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.
General Mitre 151
08022 Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15631

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.08.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 24.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.11.2020