

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Almotriptan Teva Italia 12,5 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene almotriptan 12,5 mg come almotriptan D,L-idrogenomalato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, rotonda, biconvessa, liscia.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi di emicrania, con o senza aura.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Almotriptan deve essere assunto con liquidi il prima possibile dopo l'insorgenza di cefalea associata a emicrania; è tuttavia efficace anche se assunto in una fase più avanzata.

Almotriptan non deve essere usato per la profilassi dell'emicrania.

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

#### Adulti (18-65 anni di età)

La dose raccomandata è di una compressa contenente 12,5 mg di almotriptan. Se i sintomi ricompaiono nell'arco delle 24 ore, è possibile assumere una seconda dose a condizione che sia trascorso un intervallo minimo di due ore tra le due dosi.

L'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco, qualora la dose iniziale non avesse avuto effetto, non è stata esaminata nell'ambito di sperimentazioni controllate. Pertanto, in caso di mancata risposta alla prima dose, non si deve prendere una seconda dose per lo stesso attacco.

La dose massima raccomandata è di due dosi in 24 ore.

#### Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

Poiché non vi sono dati riguardanti l'uso di almotriptan nei bambini e negli adolescenti, il suo impiego in questa fascia di età non è raccomandato.

#### Anziani (di età superiore ai 65 anni)

Negli anziani non sono richiesti adeguamenti della dose. La sicurezza e l'efficacia di almotriptan nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state valutate in modo sistematico.

### Danno renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono richiesti adeguamenti della dose. I pazienti con compromissione renale severa non devono assumere più di una compressa da 12,5 mg nell'arco di 24 ore.

### Compromissione epatica

Non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di almotriptan nei pazienti con compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Come altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotriptan non deve essere utilizzato in pazienti con un'anamnesi, sintomi o segni di cardiopatia ischemica (infarto miocardico, angina pectoris, ischemia silente documentata, angina di Prinzmetal) o grave ipertensione e ipertensione non controllata lieve o moderata.

Pazienti con pregresso accidente cerebrovascolare (CVA) o attacco ischemico transitorio (TIA). Vasculopatia periferica.

Somministrazione concomitante di ergotamina, derivati dell'ergotamina (compresa la metisergide) e altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

Pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Almotriptan deve essere utilizzato esclusivamente in caso di una diagnosi certa di emicrania. Non deve essere utilizzato per il trattamento dell'emicrania basilare, emiplegica o oftalmoplegica.

Come avviene nel caso di altre terapie acute per l'emicrania, prima di procedere al trattamento delle cefalee nei pazienti senza diagnosi pregressa di emicrania e nei pazienti emicranici con sintomi atipici, è necessario prestare attenzione al fine di escludere la presenza di altre condizioni neurologiche potenzialmente serie. Nei pazienti trattati con agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub> sono stati riferiti accidenti cerebrovascolari. Occorre tenere presente che i pazienti emicranici possono essere esposti a un rischio più elevato di determinati eventi cerebrovascolari (ad es. accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio).

Come avviene con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, in casi molto rari sono stati riferiti vasospasmo coronarico e infarto miocardico. Almotriptan non deve, pertanto, essere somministrato a pazienti che possono essere affetti da una condizione coronarica non diagnosticata senza essere stati prima sottoposti a una valutazione per individuare una possibile patologia cardiovascolare latente. Tali pazienti comprendono donne in postmenopausa, uomini di età superiore ai 40 anni con altri fattori di rischio per malattie coronariche, quali ipertensione non controllata, ipercolesterolemia, obesità, diabete, fumo o una comprovata anamnesi familiare positiva per patologie cardiovascolari. La valutazione può tuttavia non essere in grado di individuare tutti i pazienti affetti da cardiopatie; in casi molto rari, inoltre, dopo la somministrazione di agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub> si sono verificati eventi cardiaci seri in pazienti che non presentavano patologie cardiovascolari latenti.

Dopo la somministrazione, almotriptan può essere associato a sintomi transitori tra cui dolore e senso di costrizione al torace, che possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8 Effetti

indesiderati). Laddove si presume che i sintomi indichino una cardiopatia ischemica, il paziente non deve assumere ulteriori dosi e deve essere sottoposto a una valutazione appropriata.

Si deve usare cautela nel prescrivere almotriptan a pazienti con ipersensibilità nota alle sulfonamidi.

Dopo il trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), sono stati segnalati casi di sindrome da serotonina (compresi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari). Queste reazioni possono essere gravi. Se il trattamento concomitante con almotriptan e un SSRI o un SNRI è giustificato dal punto di vista clinico, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento, all'aumento delle dosi o all'aggiunta di un altro farmaco serotoninergico (vedere paragrafo 4.5).

Prima di somministrare ergotamina, si consiglia di attendere almeno 6 ore dall'utilizzo di almotriptan. Prima di procedere all'assunzione di almotriptan, devono trascorrere almeno 24 ore dalla somministrazione di un preparato contenente ergotamina. Sebbene in uno studio clinico nel quale 12 soggetti sani hanno ricevuto almotriptan ed ergotamina per via orale non siano stati osservati effetti vasospastici additivi, questi ultimi sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

I pazienti con compromissione renale severa non devono assumere più di una compressa da 12,5 mg nell'arco di 24 ore.

Si raccomanda di usare cautela nei pazienti con malattia epatica di grado lieve-moderato, mentre il trattamento è controindicato in pazienti con malattia epatica severa (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani e preparazioni vegetali contenenti l'iperico (*Hypericum perforatum*).

Come avviene con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotriptan può provocare lievi e transitori aumenti della pressione arteriosa, che possono essere più pronunciati negli anziani.

**Cefalea da abuso di farmaci (MOH)**

L'uso prolungato di analgesici per la cefalea può provocare un peggioramento della medesima. Se si presenta o si sospetta questa condizione, richiedere assistenza medica e sospendere il trattamento. La diagnosi di MOH è da sospettarsi nei pazienti che hanno cefalee frequenti o quotidiane, nonostante (o a causa del) l'uso regolare di analgesici.

Non si deve superare la dose raccomandata massima di almotriptan.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con inibitori della monoamino ossidasi A, beta-bloccanti, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, calcioantagonisti o inibitori degli isoenzimi 3A4 e 2D6 del citocromo P450. Non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* per valutare gli effetti di almotriptan su altri farmaci.

Come per altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>, non è possibile escludere il rischio potenziale di una sindrome serotoninergica dovuta a un'interazione farmacodinamica in caso di trattamento concomitante con inibitori della monoamino ossidasi.

Sono stati segnalati casi di pazienti con sintomi compatibili con il quadro di sindrome da serotonina (comprese alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o di inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione ripetuta del calcioantagonista verapamil, un substrato del CYP3A4, ha determinato un aumento del 20% della C<sub>max</sub> e dell'AUC di almotriptan. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante. Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative.

La somministrazione ripetuta di propranololo non ha determinato alterazioni della farmacocinetica di almotriptan. Non sono state rilevate interazioni clinicamente significative.

Studi *in vitro* eseguiti per valutare la capacità di almotriptan di inibire i principali enzimi CYP nei microsomi epatici umani e le monoaminossidasi (MAO) umane hanno dimostrato che non sono da attendersi alterazioni del metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP o MAO-A e MAO-B dovute ad almotriptan.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati disponibili su pazienti in gravidanza per almotriptan sono molto limitati. Studi condotti su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Si deve prestare cautela nel prescrivere almotriptan a donne in stato di gravidanza.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di almotriptan nel latte materno. Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il farmaco e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno.

Occorre, pertanto, cautela nel prescrivere almotriptan durante l'allattamento. L'esposizione dei bambini nel primo anno di vita deve essere ridotta al minimo evitando l'allattamento per 24 ore dopo il trattamento.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi in merito agli effetti di almotriptan sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché durante un attacco di emicrania può insorgere sonnolenza e tale condizione è stata riferita come effetto indesiderato del trattamento con almotriptan, si raccomanda di usare cautela in pazienti che svolgono mansioni specializzate.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Almotriptan è stato valutato nell'ambito di studi clinici in oltre 2.700 pazienti per un periodo massimo di un anno. Le reazioni avverse più frequenti, alla dose terapeutica, sono state capogiri, sonnolenza, nausea, vomito e affaticamento. Per nessuna delle reazioni avverse è stata osservata un'incidenza superiore all'1,5%.

Le reazioni avverse seguenti sono state valutate in studi clinici e/o segnalate nell'esperienza post-marketing. Sono elencate secondo la Classificazione per sistemi e organi (SOC) e in ordine discendente di frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
---	---------------	-------------------	-------------------	-----------------

Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità (compreso angioedema) Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	Capogiri Sonnolenza	Parestesia Cefalea		Convulsioni
Patologie dell'occhio				Compromissione della vista* Visione offuscata*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Vasospasmo coronarico Infarto miocardico Tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tensione della gola		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Diarrea Dispepsia Bocca secca		Ischemia intestinale
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Mialgia Dolore osseo		
Patologie sistemiche	Affaticamento	Dolore al torace Astenia		

\* I disturbi visivi possono comparire anche durante l'attacco stesso di emicrania.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9. Sovradosaggio**

L'evento avverso riferito più frequentemente nei pazienti trattati con 150 mg (la dose più elevata somministrata ai pazienti) è stata la sonnolenza.

Il sovradosaggio deve essere trattato in modo sintomatico e le funzioni vitali devono essere mantenute. Poiché l'emivita di eliminazione è di circa 3,5 ore, il monitoraggio deve proseguire per almeno 12 ore

o fino a che i sintomi o i segni persistono.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemicranico. Agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>1</sub>.

Codice ATC: N02CC05.

#### Meccanismo d'azione

Almotriptan è un agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, che mediano la vasocostrizione di alcuni vasi cranici, come dimostrato da studi in cui sono stati utilizzati preparati di tessuti umani isolati. Almotriptan interagisce inoltre con il sistema trigeminovascolare, inibendo lo stravasamento di proteine plasmatiche dai vasi durali dopo stimolazione del ganglio di Gasser, una caratteristica dell'infiammazione neuronale che sembra essere coinvolta nella fisiopatologia dell'emicrania. Almotriptan non esercita alcuna attività significativa su altri sottotipi dei recettori 5-HT e non ha nessuna affinità significativa per i siti di legame adrenergico, dell'adenosina, dell'angiotensina, della dopamina, dell'endotelina o della tachichinina.

#### Effetti farmacodinamici

L'efficacia di almotriptan nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania è stata determinata in quattro studi clinici multicentrici, controllati con placebo, condotti su oltre 700 pazienti trattati alla dose di 12,5 mg. Il dolore ha iniziato a diminuire dopo 30 minuti dalla somministrazione e la percentuale di risposta (riduzione della cefalea di entità moderata-severa ad una cefalea di entità lieve o nulla) dopo 2 ore è stata del 57-70% con almotriptan e del 32-42% con il placebo. Almotriptan ha inoltre determinato una riduzione della nausea e della foto- e fonofobia associate agli attacchi di emicrania.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Almotriptan è ben assorbito, con una biodisponibilità orale di circa il 70%. Le concentrazioni plasmatiche massime (C<sub>max</sub>) si raggiungono dopo 1,5-3,0 ore dalla somministrazione. La velocità e l'entità dell'assorbimento non sono influenzate dall'ingestione concomitante di cibo. Nei soggetti sani a cui sono state somministrate dosi orali singole comprese tra 5 mg e 200 mg, la C<sub>max</sub> e l'AUC sono risultate proporzionali alla dose, il che indica un comportamento farmacocinetico lineare. L'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) nei soggetti sani è di circa 3,5 ore. Non vi sono evidenze di effetti correlati al sesso dei soggetti sulla farmacocinetica di almotriptan.

#### Eliminazione

Più del 75% della dose somministrata viene eliminata nelle urine e il rimanente nelle feci. Circa il 50% della dose escreta nelle urine e nelle feci è costituita da almotriptan immodificato. La via principale di biotrasformazione è la deaminazione ossidativa mediata da monoaminossidasi (MAO-A) al metabolita indoloacetico. Il citocromo P450 (isoenzimi 3A4 e 2D6) e la flavina monossigenasi sono altri enzimi coinvolti nel metabolismo di almotriptan. Nessuno dei metaboliti ha un'attività farmacologica significativa.

Dopo somministrazione di una dose endovenosa di almotriptan in volontari sani, i valori medi per il volume di distribuzione, la clearance totale e l'emivita di eliminazione sono stati, rispettivamente, 195 L, 40 L/ora e 3,4 ore. Circa due terzi della clearance totale sono dovuti alla clearance renale (CL<sub>R</sub>) ed è probabilmente coinvolta anche la secrezione tubulare renale. La CL<sub>R</sub> correla bene con la funzione renale in pazienti che presentano compromissione renale lieve (clearance della creatinina: 60-90 mL/min), moderata (clearance della creatinina: 30-59 mL/min) e severa (clearance della creatinina: <30 mL/min). L'aumento della t<sub>1/2</sub> media (fino a 7 ore) è statisticamente e clinicamente significativo in

caso di pazienti affetti solamente da danno renale severo. Rispetto ai soggetti sani, l'aumento della concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di almotriptan per i pazienti con danno renale lieve, moderato e severo è stato rispettivamente pari al 9%, all'84% e al 72%, mentre l'aumento dell'esposizione (AUC) è stato rispettivamente pari al 23%, all'80% e al 195%. In base a questi risultati, la riduzione della clearance totale di almotriptan per i pazienti con danno renale lieve, moderato e severo è stata pari, rispettivamente, a -20%, -40% e -65%. Come previsto, in volontari sani anziani è stata osservata una riduzione, anche se non clinicamente rilevante, della clearance totale (CL) e della clearance renale ( $CL_R$ ) rispetto a un gruppo di controllo composto da soggetti più giovani.

Sulla base dei meccanismi della clearance di almotriptan nell'uomo, circa il 45% dell'eliminazione del farmaco sembra dovuto al metabolismo epatico. Pertanto, anche se tali meccanismi fossero completamente bloccati o compromessi, i livelli plasmatici di almotriptan aumenterebbero al massimo fino a due volte lo stato di controllo, presupponendo che la funzione renale (e la clearance renale di almotriptan) non siano alterate da una compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione renale severa, la  $C_{max}$  risulta aumentata di due volte e l'AUC di circa tre volte rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con significativa compromissione epatica, le alterazioni massime dei parametri farmacocinetici non supererebbero questi valori; per tale ragione non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica di almotriptan in pazienti con compromissione epatica.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva, sono stati osservati effetti avversi solo ad esposizioni ben al di sopra dell'esposizione umana massima.

Almotriptan non ha mostrato alcuna attività mutagena in una batteria standard di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, e non è stato osservato alcun potenziale cancerogeno in studi condotti su topi e ratti.

Come avviene con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotriptan si lega alla melanina. Nel cane, non sono stati tuttavia osservati effetti avversi a carico degli occhi associati al farmaco dopo trattamento per un periodo massimo di un anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Cellulosa microcristallina

Povidone

Sodio amido glicolato (di tipo A)

Sodio stearilfumarato

Rivestimento:

Ipromellosa

Biossido di titanio (E-171)

Macrogol 400

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Scatole contenenti blister di alluminio/alluminio da 3, 4, 6, 9 o 12 compresse.

Scatole contenenti blister di PVC/alluminio da 3, 4, 6, 9 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l., Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043340013 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister AL/AL

043340025 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister AL/AL

043340037 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister AL/AL

043340049 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister AL/AL

043340052 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister PVC/AL

043340064 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/AL

043340076 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/AL

043340088 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/AL

043340090 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 9 compresse in blister PVC/AL

0433400102 - "12,5 mg compresse rivestite con film" 9 compresse in blister PVC/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Novembre 2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**