

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALMOTRIPTAN DOC Generici 12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene almotriptan 12,5 mg come almotriptan malato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse, di colore da bianco a quasi bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento acuto della fase di cefalea di attacchi di emicrania con o senza aura.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

ALMOTRIPTAN DOC Generici deve essere assunto con liquidi prima possibile dopo l'insorgenza di cefalea associata ad emicrania sebbene sia efficace anche quando assunto in una fase più avanzata dell'attacco.

Non usare almotriptan nella profilassi dell'emicrania.

##### Adulti (età tra 18 e 65 anni)

La dose raccomandata è di una compressa contenente 12,5 mg di almotriptan. Se il sintomo riappare nell'arco delle 24 ore può essere assunta una seconda dose. Questa seconda dose può essere assunta ammesso che vi sia un intervallo minimo di due ore tra le due dosi.

Se la dose iniziale è inefficace, l'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco non è stata esaminata in studi clinici controllati. Quindi, se il paziente non risponde alla prima dose, una seconda dose non deve essere assunta per lo stesso attacco.

La dose massima raccomandata è di due dosi nell'arco delle 24 ore.

##### Popolazione pediatrica

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

Non esistono dati relativi all'uso di almotriptan nei bambini e negli adolescenti, quindi il suo uso non è raccomandato in questa fascia di età.

##### Anziani (età superiore a 65 anni)

Negli anziani non è necessaria alcuna modifica delle dosi. La sicurezza e l'efficacia di almotriptan in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state valutate sistematicamente.

##### Compromissione renale

Nei pazienti che presentano compromissione renale lieve o moderata non è necessaria alcuna modifica del dosaggio. I pazienti affetti da compromissione renale grave non devono assumere più di una compressa da 12,5 mg nell'arco delle 24 ore.

##### Compromissione epatica

Non sono disponibili dati relativi all'uso di almotriptan in pazienti affetti da compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

#### 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 usato in pazienti con anamnesi, sintomi o segni di cardiopatia ischemica (infarto miocardico, angina pectoris, ischemia silente documentata, angina di Prinzmetal) o affetti da ipertensione grave e da ipertensione lieve o moderata non controllata.

Almotriptan non deve essere usato in pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA) o malattia vascolare periferica.

La somministrazione concomitante di ergotamina, derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) e di altri agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub> è controindicata.

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

#### 4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Almotriptan deve essere usato solo in presenza di una precisa diagnosi di emicrania. Non deve essere usato per curare l'emicrania basilar, emiplegica o oftalmoplegica.

Come nel caso di altre terapie per l'emicrania acuta, prima di trattare la cefalea in pazienti senza precedenti diagnosi di emicrania e in pazienti affetti da emicrania che presentano sintomi atipici, è necessario escludere altri problemi neurologici potenzialmente seri. Sono stati riportati casi cerebrovascolari in pazienti trattati con agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Va segnalato che i pazienti affetti da emicrania possono essere a più alto rischio per alcuni eventi cerebrovascolari (es. accidenti cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori).

In casi molto rari, come per altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, sono stati evidenziati vasospasmo coronarico e infarto del miocardio. Pertanto almotriptan non deve essere somministrato a pazienti che potrebbero essere affetti da patologie coronariche non diagnosticate senza prima verificare la possibile presenza di malattie cardiovascolari di fondo. Tali pazienti comprendono donne in post-menopausa, maschi di età superiore ai 40 anni e pazienti che presentano altri fattori di rischio per malattie coronariche, quali ipertensione non controllata, ipercolesterolemia, obesità, diabete, fumo o pazienti con chiara anamnesi familiare di malattie cardiovascolari. Questa valutazione può tuttavia non identificare tutti i pazienti con malattia cardiaca e, in casi molto rari, gravi effetti cardiaci si sono verificati dopo somministrazione di agonisti 5-HT<sub>1</sub> in pazienti che non evidenziavano malattie cardiovascolari.

La somministrazione di almotriptan può essere associata a sintomi transitori che includono dolore toracico e tensione che può essere intensa e coinvolgere la gola (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Nel caso in cui questi sintomi siano indicativi di malattia ischemica cardiaca non deve essere assunta una ulteriore dose e devono essere effettuate le opportune valutazioni.

Almotriptan deve essere prescritto con precauzione ai pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi.

È stata segnalata sindrome da serotonina (incluso alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e patologie neuromuscolari) in occasione del trattamento concomitante con triptani e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI). Queste reazioni possono essere gravi. Se l'uso concomitante di almotriptan e SSRI o SNRI è necessario per ragioni cliniche, si consiglia di controllare il paziente,

specialmente all'inizio del trattamento, quando si aumentano le dosi o se si rende necessario un ulteriore trattamento serotonergico (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia di aspettare almeno 6 ore dopo l'uso di almotriptan prima di somministrare ergotamina. Viceversa, devono trascorrere almeno 24 ore dopo la somministrazione di una preparazione contenente ergotamina prima di somministrare almotriptan. Benché in uno studio clinico nel quale 12 soggetti sani sono stati trattati per via orale con almotriptan ed ergotamina non siano stati osservati effetti vasospastici additivi, questi effetti additivi sono teoricamente possibili (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

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

Si raccomanda cautela nei pazienti affetti da patologia epatica da lieve a moderata e il trattamento è controindicato nei pazienti con malattia epatica grave (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani e preparazioni a base di erbe che contengono Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Similmente agli altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotriptan può causare lievi aumenti transitori della pressione arteriosa che possono essere più pronunciati negli anziani.

Uso eccessivo di un farmaco antiemicranico.

L'uso prolungato di un farmaco antiemicranico può provocare un peggioramento dell'emicrania. Se ciò si verifica o si pensa possa verificarsi, richiedere il parere del medico e sospendere il trattamento. La diagnosi di "eccessivo uso di farmaco antiemicranico" è ipotizzabile nei pazienti che soffrono di emicranie frequenti o giornaliere malgrado (o a causa di) l'uso regolare di farmaci antiemicranici.

Non eccedere la dose massima raccomandata di almotriptan.

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

Studi di interazione sono stati effettuati con gli inibitori della monoaminossidasi A, i beta-bloccanti, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, i bloccanti dei canali del calcio o gli inibitori degli isoenzimi 3A4 e 2D6 del citocromo P450. Non sono disponibili studi di interazione *in vivo* per la valutazione degli effetti di almotriptan su altri farmaci.

Come con altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1</sub>, non si può escludere il rischio potenziale di una sindrome serotonergica dovuta a interazione farmacodinamica nel caso del trattamento concomitante con inibitori delle MAO.

Sono disponibili segnalazioni che descrivono pazienti con sintomi compatibili con la sindrome da serotonina (incluso alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e patologie neuromuscolari) in seguito al trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI) e triptani (vedere paragrafo 4.4).

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

La somministrazione ripetuta di propranololo non ha modificato la farmacocinetica di almotriptan. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani effettuati per valutare la capacità di almotriptan di inibire i principali enzimi del citocromo P450 (CYP) e le monoaminoossidasi (MAO) dell'uomo, hanno dimostrato che almotriptan non dovrebbe modificare il metabolismo dei farmaci metabolizzati attraverso gli enzimi del citocromo CYP, le MAO-A e le MAO-B.

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

### Gravidanza

Per almotriptan sono disponibili pochi dati su pazienti in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

È necessaria cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

### Allattamento

Non esistono dati sull'escrezione di almotriptan nel latte umano. Studi effettuati nel ratto hanno dimostrato che almotriptan e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte.

Quindi deve essere esercitata cautela quando si prescrive almotriptan a donne che allattano. L'esposizione del neonato può essere minimizzata evitando l'allattamento al seno nelle 24 ore successive al trattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di almotriptan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, dato che durante un attacco di emicrania si può verificare sonnolenza, ed essendo la sonnolenza uno degli effetti indesiderati riscontrabili durante la terapia con almotriptan, si raccomanda di esercitare cautela ai pazienti addetti a operazioni specializzate.

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

Almotriptan è stato valutato in studi clinici fino ad un anno in più di 2700 pazienti. Le reazioni avverse più comuni osservate alle dosi terapeutiche sono state capogiri, sonnolenza, nausea, vomito e senso di fatica. Nessuna di queste reazioni avverse ha avuto una incidenza superiore all'1,5%.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate nel corso di studi clinici. Sono elencate in base alla classificazione sistemica e d'organo (SOC) e in ordine decrescente di frequenza. In termini di frequenza sono definite come: molto comune ( $>1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione sistemica e d'organo</b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math> <math>&lt;1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math> <math>&lt;1/100</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt;1/10.000</math></b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema nervoso	Capogiri Sonnolenza	Parestesia Cefalea		Convulsioni
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità (compreso angioedema) Reazioni anafilattiche
Patologie dell'occhio				Alterazione della vista * Visione offuscata*
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Vasospasmo coronarico Infarto miocardico Tachicardia	
Patologie respiratorie,		Tensione alla gola		

toraciche e mediastiniche				
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Diarrea Dispepsia Secchezza delle fauci		Ischemia intestinale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia Dolore osseo		
Patologie sistemiche	Fatica	Dolore toracico Astenia		

\* Tuttavia possono anche verificarsi disturbi visivi durante un attacco di emicrania stessa.

#### 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".

#### 4.9. **Sovradosaggio**

La reazione indesiderata più frequentemente riportata in pazienti trattati con 150 mg (la dose più elevata somministrata a pazienti) è stata la sonnolenza.

Un eventuale sovradosaggio deve essere trattato sintomaticamente e con il mantenimento delle funzioni vitali. Poiché l'emivita del farmaco è di 3,5 ore, il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno 12 ore o fino a che persistono i sintomi o i segni di sovradosaggio.

## 5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### 5.1. **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici. Agonisti selettivi 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>. Questi recettori mediano la vasocostrizione di determinati vasi cranici, come dimostrato da studi effettuati utilizzando preparati di tessuti umani isolati. Almotriptan interagisce inoltre con il sistema trigeminovascolare inibendo lo stravasamento di proteine plasmatiche dai vasi della dura madre a seguito della stimolazione del ganglio del trigemino, che è una caratteristica dell'infiammazione neuronale e sembra essere coinvolta nella fisiopatologia dell'emicrania. Almotriptan non svolge alcuna azione significativa su altri sottotipi dei recettori 5-HT e non ha nessuna affinità significativa con siti di legame adrenergico, dell'adenosina, dell'angiotensina, della dopamina, dell'endotelina o delle tachichinine.

#### Effetti farmacodinamici

L'efficacia di almotriptan nel trattamento acuto di attacchi di emicrania è stata dimostrata nel corso di quattro studi clinici multicentrici controllati con placebo, nei quali a più di 700 pazienti sono state somministrate dosi di 12,5 mg. La diminuzione del dolore è iniziata 30 minuti dopo la somministrazione, mentre la percentuale di risposta (riduzione della cefalea da intensità

moderata/severa a intensità lieve o assente) dopo 2 ore è risultata del 57-70% con almotriptan e del 32-42% con placebo. Almotriptan ha inoltre alleviato la nausea, la fotofobia e la fonofobia associati con gli attacchi di emicrania.

## 5.2. **Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Almotriptan è ben assorbito, presentando una biodisponibilità orale di circa il 70%. La concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) si osserva approssimativamente tra 1.5 e 3.0 ore dalla somministrazione. Il tasso e la velocità di assorbimento sono indipendenti dalla concomitante ingestione di cibo. In soggetti sani dopo somministrazione di dosi orali singole compresse tra 5 mg e 200 mg, la  $C_{max}$  e l'AUC sono state proporzionali alla dose, il che indica un comportamento farmacocinetico lineare. L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) in soggetti sani è di circa 3.5 ore. Non c'è evidenza della dipendenza della farmacocinetica di almotriptan da fattori legati al sesso.

Più del 75% della dose somministrata viene eliminata con l'urina, la parte restante con le feci. Circa il 50% della dose recuperata nell'urina e nelle feci è costituita da almotriptan immodificato. La principale via di biotrasformazione è la deaminazione ossidativa mediata dalla monoamino-ossidasi(MAO-A) fino al metabolita indolo acetico. Altri enzimi coinvolti nel metabolismo di almotriptan sono il citocromo P450 (isoenzimi 3A4 e 2D6) e la flavina mono-ossigenasi. Nessuno dei metaboliti ha attività farmacologica significativa.

### Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di una dose di almotriptan a volontari sani, i valori medi del volume di distribuzione, clearance totale ed emivita di eliminazione sono stati pari rispettivamente a 195 litri, 40 litri/ora e 3.4 ore. Circa due terzi della clearance totale è da attribuirsi alla clearance renale ( $CL_R$ ), anche la secrezione tubulare renale è probabilmente da considerarsi coinvolta in tale processo. La  $CL_R$  è ben correlabile con le funzioni renali in pazienti affetti da compromissione renale lieve (clearance della creatinina: 60-90 ml/min), moderata (clearance della creatinina: 30-59 ml/min) e grave (clearance della creatinina: <30 ml/min). Solo nei pazienti con compromissione renale grave l'aumento del  $t_{1/2}$  medio (fino a 7 ore) è statisticamente e clinicamente significativo. Rispetto ai soggetti sani, nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave l'aumento della concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di almotriptan è stata rispettivamente del 9%, 84% e 72% mentre l'aumento dell'esposizione (AUC) è stato rispettivamente del 23%, 80% e 195%. In accordo a questi risultati la riduzione della clearance totale di almotriptan è stata del -20%, -40% e -65% rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave. Come atteso, la clearance totale (CL) e la clearance renale ( $CL_R$ ) sono diminuite, anche se in modo clinicamente non rilevante, nei volontari sani anziani rispetto a un gruppo di controllo composto da soggetti giovani.

Sulla base dei meccanismi di clearance di almotriptan nell'uomo, circa il 45% dell'eliminazione dell'almotriptan sembra attribuibile al metabolismo epatico. Quindi anche nel caso in cui i processi di clearance siano totalmente bloccati o compromessi, i livelli plasmatici di almotriptan dovrebbero aumentare al massimo due volte rispetto al controllo, assumendo che la funzione renale (e la clearance renale di almotriptan) non siano alterate da compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione renale grave, la  $C_{max}$  è aumentata di due volte e l'AUC approssimativamente di 3 volte rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con significativa compromissione epatica, le modificazioni dei parametri farmacocinetici non dovrebbero, al massimo, superare questi valori. Per questa ragione, non è stato effettuato alcuno studio di farmacocinetica di almotriptan nei pazienti con compromissione epatica.

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

Negli studi di farmacologia per la valutazione della sicurezza, studi di tossicità a dose ripetuta e di tossicità riproduttiva, gli effetti avversi sono stati osservati solo con esposizione ben al di sopra di quella massima nell'uomo.

Almotriptan non ha mostrato alcuna attività mutagena in una serie standard di studi di genotossicità *in vivo* e *in vitro* e non è stato osservato potenziale cancerogeno negli studi condotti nel topo e nel ratto.

Come per altri agonisti dei recettori 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotriptan si lega alla melanina. Non sono state tuttavia osservate reazioni oculari indesiderate associate al farmaco dopo somministrazione fino a un anno nel cane.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### **Nucleo della compressa:**

Mannitolo (E-421)

Cellulosa microcristallina

Povidone

Carbossimetilamido sodico Tipo A

Sodio stearil fumarato

#### **Rivestimento:**

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Cera carnauba

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 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 in OPA/Alu/PVC laminato con foglio di alluminio di copertura.

ALMOTRIPAN DOC Generici è disponibile in confezioni blister contenenti 3 e 6 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

DOC Generici Srl, Via Turati 40, 20121 Milano

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

043074018 12,5 mg compresse rivestite con film - 3 compresse in blister OPA/AL/PVC

043074020 12,5 mg compresse rivestite con film -6 compresse in blister OPA/AL/PVC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**  
Aprile 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco