

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Almotriptan Mylan 12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 12,5 mg di almotriptan (come D,L-idrogenomalato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, biconvesse con "M" impresso su di un lato della compressa e "AL2" sull'altro.

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 Mylan 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.

Almotriptan non deve essere usato 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.

L'efficacia di una seconda dose per il trattamento dello stesso attacco quando la dose iniziale si è rivelata inefficace, 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 (sotto i 18 anni di età)

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 della funzione renale

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

Compromissione della funzione epatica

Non sono disponibili dati relativi all'uso di almotriptan in pazienti affetti da compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

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

Come altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}, 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 severa 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 di patologie vascolari periferiche.

La somministrazione concomitante di ergotamina, derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) e di altri agonisti 5-HT_{1B/1D} è controindicata.

Pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

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 basilare, 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 di accidenti cerebrovascolari in pazienti trattati con agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}. 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_{1B/1D}, sono stati segnalati vasospasmo coronarico e infarto del miocardio. Pertanto almotriptan non deve essere somministrato a pazienti che possono essere affetti da patologie coronariche non diagnosticate senza prima verificare la possibile presenza di malattie cardiovascolari di fondo. Questi 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. Queste valutazioni possono 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-HT₁ in pazienti che non mostravano malattie cardiovascolari latenti.

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). 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 cautela ai pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi.

È stata osservata sindrome serotoninergica (incluso alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e patologie neuromuscolari) in seguito al 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 triptani 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 l'aggiunta di un ulteriore farmaco ad azione serotoninergica (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).

I pazienti con grave compromissione della funzione renale 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).

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

Analogamente agli altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B/1D}, almotriptan può causare lievi transitori aumenti della pressione arteriosa che possono essere più pronunciati negli anziani.

Uso eccessivo di un farmaco antiemicranico

L'uso prolungato di un qualsiasi farmaco antidolorifico per la cefalea 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 emicranico" 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 monoamminossidasi 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-HT₁, non si può escludere il rischio potenziale di una sindrome serotoninergica 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 serotoninergica (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_{max} 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 necessario essere prudenti 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 collaterali 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 affaticamento. 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 e/o nell'esperienza post-marketing. Sono elencate in base alla classificazione per organi e sistemi (SOC) e in ordine decrescente di frequenza. In termini di frequenza sono definite come: molto comuni (>1/10), comuni ($\geq 1/100$, <1/10), non comuni ($\geq 1/1000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10000$, <1/1000), molto rare

(<1/10000) e con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario:

- Non nota: Reazioni di ipersensibilità (incluso angioedema), reazioni anafilattiche

Patologie del sistema nervoso:

- Comune: capogiri, sonnolenza.
- Non comune: parestesia, cefalea.
- Non nota convulsioni

Patologie dell'occhio:

- Non nota: compromissione della visione*, visione offuscata*

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

- Non comune: tinnito.

Patologie cardiache:

- Non comune: palpitazioni.
- Molto raro: vasospasmo coronarico, infarto del miocardio e tachicardia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- Non comune: tensione alla gola.

Disturbi gastrointestinali:

- Comune: nausea, vomito.
- Non comune: diarrea, dispepsia, bocca secca.
- Non nota: ischemia intestinale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

- Non comune: mialgia, dolore osseo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

- Comune: affaticamento
- Non comune: dolore toracico, astenia

*i disturbi visivi possono anche essere dovuti ad 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.

Trattamento

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: antiemicranici. Agonisti selettivi della serotonina 5-HT₁.

Codice ATC: N02CC05.

Meccanismo di azione

Almotriptan è un agonista selettivo dei recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Questi recettori mediano la vasocostrizione di determinati vasi cranici, come dimostrato da studi effettuati utilizzando preparati isolati da tessuti umani. Almotriptan interagisce inoltre con il sistema trigeminovascolare inibendo lo stravasamento di proteine plasmatiche dai vasi della dura madre a seguito della stimolazione del ganglio di Gasser, 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 leggera 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..

Biotrasformazione

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

Il tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$) è circa 3.5 ore in soggetti sani dopo somministrazione di una singola dose orale. 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. Più del 75% della dose somministrata è eliminata con le urine, il rimanente con le feci.

Compromissione renale

La CL_R è ben correlabile con le funzioni renali in pazienti affetti da compromissione della funzionalità 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 grave compromissione della funzionalità renale l'aumento del $t_{1/2}$ medio (fino a 7 ore) è statisticamente e clinicamente significativo. Rispetto ai soggetti sani, nei pazienti con insufficienza renale leggera, moderata e severa 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 compromissione della funzione renale leggera, 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.

Compromissione epatica

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 dalla compromissione della funzionalità epatica. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, la C_{max} è aumentata di due volte e l'AUC approssimativamente di 3 volte rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con una significativa compromissione della funzionalità epatica, le modificazioni dei parametri farmacocinetici non devono superare questi valori. Per questa ragione, non è stato effettuato alcuno studio di farmacocinetica di almotriptan nei pazienti con insufficienza epatica.

Linearità / non linearità

In soggetti sani dopo somministrazioni di dosi orali singole da 5 mg a 200 mg, C_{max} e AUC erano proporzionali al dosaggio, indicando un comportamento farmacocinetico lineare.

Genere

Non vi è alcuna prova di un effetto correlato al genere sulla farmacocinetica di almotriptan.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di farmacologia per la valutazione della sicurezza, 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 mutagenica 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_{1B/1D}, 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:

Mannitolo (E-421)

Cellulosa, microcristallina (101 & 102)

Povidone

Amido glicolato di sodio (tipo A)

Stearilfumarato di sodio

Rivestimento:

Ipromellosa

Titanio diossido

Macrogol 8000 e macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/poliammide orientata/PVC-alluminio in confezioni da 3, 4, 6, 9 e 12.

Blister perforati di alluminio/poliammide orientata/PVC-alluminio in confezioni da 4 e 6.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

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

AIC n. 041813015: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 3 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC-AL

AIC n. 041813027: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC-AL

AIC n. 041813039: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 6 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC-AL

AIC n. 041813041: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 9 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC-AL

AIC n. 041813054: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 12 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC-AL

AIC n. 041813066: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 4X1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE

AIC n. 041813078: 12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM 6X1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco