

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 administreringssätt

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 Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet).

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 Dosering och administreringssätt).

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 åtstramningskänsla, 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 Farmakokinetiska egenskaper).

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 symtom kompatibla med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) efter behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin–noradrenalinåterupptagshämmare (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 ($\geq 1/1000$ to $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ to $<1/1000$), mycket sällsynta ($<1/10000$) 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, bröstkorg och mediastinum		Åtstramningskänsla i halsen		
Magtarmkanalen	Illamående Kräkning	Diarré Dyspepsi Muntorrhet		Intestinal ischemi
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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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.

Verkningsmekanismer

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 effekter

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 isoenzymer) 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(E-421), mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, natriumstearyl fumarat.

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 2, 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

16274

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2001-04-20

Datum för förnyat godkännande: 2009-12-24

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-19