

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Almogran 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää almotriptaani D,L-vetyamalaattia 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)

Almotriptaanin 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

Almotriptaanin käytöstä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tietoa. (katso 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

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, rasisrintakipu, dokumentoitu kivuton iskemia, Prinzmetal'n 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 (katso 4.2 Annostus ja antotapa).

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.

Almotriptaanin käytön yhteydessä voi esiintyä ohimeneviä oireita, kuten rintakipua ja puristavia tuntemuksia. Nämä tuntemukset saattavat olla voimakkaita ja niitä voi esiintyä myös kaulan alueella (katso 4.8 Haittavaikutukset). 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 almotriptaanin 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 (katso 4.3 Vasta-aiheet).

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 (katso 5.2 Farmakokinetiikka).

Haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä käytettäessä triptaaneja samanaikaisesti makikuismaa (*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.

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. mielentilamuutokset, 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

Almotriptaatin 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 (katso kohta 5.3). On syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä almotriptaania raskaana oleville naisille.

Imetys

Almotriptaatin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rotilla suoritetut 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 koneiden käyttökykyyn

Almotriptaatin vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 arviointiin)

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

Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu.	ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen		suoliston iskemia
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihaskipu, luustokipu		
Yleisoireet	väsytys	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-haitta-tasapainon 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 puolintumisaika 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 kudospreparaatteja käyttäneet tutkimukset ovat osoittaneet. Almotriptaani toimii yhdessä myös kolmoishermon hermotalueen verisuonten kanssa. Se estää plasman proteiinien ekstravasaation kovakalvon suonista puolikuuhermosolmun ärsytyksen seurauksena. Tämä on hermoperäisen tulehduksen piirre, joka ilmeisesti liittyy migreenin patofysiologiaan. Almotriptaanilla ei ole merkittävää vaikutusta muihin 5-HT-reseptorialatyyppeihin eikä merkittävää reaktiotaipumusta 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. Almotriptaanin 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 biotransformaatiotie on monoamiinioksidaasivälitteinen (MAO-A) oksidatiivinen deaminaatio, joka johtaa indolietikkahappometaboliittiin. Sytokromi P450 (3A4- ja 2D6-isoentsyymit) ja flaviini- mono-oksigenaasientsyymit ovat myös mukana almotriptaanin metaboliassa. Mikään näistä metaboliiteista ei ole farmakologisesti merkitsevän 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 almotriptaanin 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 % almotriptaanin eliminaatiosta tapahtuu maksametabolian kautta. Vaikka eliminaatiomekanismi olisi heikentynyt tai kokonaan estynyt, almotriptaanin maksimiplasmakonsentraatio voi nousta korkeintaan kaksinkertaiseksi normaalitasoon verrattuna. Voidaan olettaa, ettei munuaisfunktiossa (ja almotriptaanin 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 almotriptaanin 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 (E-421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

Hypromellose, titaanioksidi (E-171), 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 pakkauskooot

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

Kaikkia pakkauskojoja 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

19.6.2015