

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Almogran 12,5 mg. Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει Almotriptan 12,5 mg (ως almotriptan D,L-hydrogen malate).

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με ένα μπλε Α τυπωμένο στην μία πλευρά.

### 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Άμεση αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας των με ή χωρίς αύρα κρίσεων της ημικρανίας.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Almogran πρέπει να λαμβάνεται με κάποιο υγρό μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας που οφείλεται στην ημικρανία.

Η αλμοτριπτάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για προφύλαξη από την ημικρανία.

Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

#### Ενήλικες (18 - 65 ετών)

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο που περιέχει 12,5 mg αλμοτριπτάνης. Μία δεύτερη δόση μπορεί να ληφθεί αν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν εντός 24 ωρών. Αυτή η δεύτερη δόση μπορεί να ληφθεί με την προϋπόθεση ότι μεσολαβούν τουλάχιστον δύο ώρες μεταξύ των δύο δόσεων.

Η αποτελεσματικότητα δεύτερης δόσης για την αντιμετώπιση της ίδιας κρίσης, όταν η πρώτη δόση είναι αναποτελεσματική, δεν έχει αποδειχτεί σε ελεγχόμενες μελέτες. Για το λόγο αυτό, εάν κάποιος ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώτη δόση, δεν θα πρέπει να λάβει δεύτερη δόση για την ίδια κρίση.

Η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι δύο δόσεις εντός 24 ωρών.

#### Παιδιά και έφηβοι (κάτω των 18 ετών)

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση αλμοτριπτάνης σε παιδιά και εφήβους και για τον λόγο αυτό δεν συνιστάται η χρήση της σε αυτές τις ομάδες ηλικιών.

#### Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλμοτριπτάνης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών δεν έχει εκτιμηθεί συστηματικά.

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Ασθενείς με

σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν πρέπει να λαμβάνουν περισσότερο από ένα δισκίο των 12,5 mg σε διάστημα 24 ωρών.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση αλμοτριπτάνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση).

### **4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Όπως και άλλοι αγωνιστές των 5-HT<sub>1B/1D</sub> υποδοχέων, η αλμοτριπτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό, συμπτώματα ή σημεία ισχαιμικής καρδιοπάθειας (έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, τεκμηριωμένη σιωπηρή ισχαιμία, στηθάγχη Prinzmetal) ή σοβαρή υπέρταση και ήπια ή μέτρια μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Περιφερική αγγειακή νόσο.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση αλμοτριπτάνης με εργοταμίνη και παράγωγα εργοταμίνης ή άλλων αγωνιστών των 5-HT<sub>1B/1D</sub> υποδοχέων.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αλμοτριπτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν υπάρχει σαφής διάγνωση ημικρανίας. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία βασικής ή οφθαλμοπληγικής ημικρανίας ή ημικρανίας ημιπληγίας.

Όπως και με άλλες επείγουσες θεραπείες της ημικρανίας, πριν τη θεραπεία κεφαλαλγίας σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως διαγνωστεί ότι πάσχουν από ημικρανία, και σε ασθενείς με ημικρανία που παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα, απαιτείται προσοχή για τον αποκλεισμό άλλων δυνητικά σοβαρών νευρολογικών καταστάσεων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, όπως και με άλλους αγωνιστές των 5-HT<sub>1B/1D</sub> υποδοχέων έχουν αναφερθεί σπασμός των στεφανιαίων αγγείων και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, η αλμοτριπτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που μπορεί να έχουν αδιάγνωστη στεφανιαία νόσο χωρίς προηγούμενη εκτίμηση της πιθανότητας υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου. Τέτοιοι ασθενείς είναι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες ηλικίας άνω των 40 ετών και ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως μη ελεγχόμενη υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, παχυσαρκία, διαβήτης, καπνιστές ή σαφές οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Οι εκτιμήσεις όμως αυτές μπορεί να μην εντοπίσουν κάθε ασθενή που πάσχει από καρδιακή νόσο και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν συμβεί σοβαρά καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, όταν τους χορηγήθηκαν αγωνιστές 5-HT<sub>1</sub>.

Μετά από την χορήγηση η αλμοτριπτάνη μπορεί να σχετιστεί με παροδικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων θωρακαλγίας και συσφιγκτικού αισθήματος, τα οποία μπορεί να είναι έντονα και να συμπεριλάβουν τον λάρυγγα (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Όταν τέτοια συμπτώματα υποδηλώνουν ισχαιμική καρδιοπάθεια, δεν πρέπει να λαμβάνεται άλλη δόση και πρέπει να διεξαχθούν όλες οι απαραίτητες εξετάσεις.

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η αλμοτριπτάνη σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία

στις σουλφοναμίδες.

Συνιστάται να περιμένει ο ασθενής τουλάχιστον 6 ώρες μετά την λήψη της αλμοτριπτάνης, πριν την χορήγηση εργοταμίνης. Θα πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση ενός σκευάσματος που περιέχει εργοταμίνη πριν τη λήψη αλμοτριπτάνης. Αν και δεν παρατηρήθηκαν αθροιστικά αγγειοσυσπαστικά επεισόδια σε κλινική μελέτη όπου 12 υγιείς εθελοντές έλαβαν από του στόματος αλμοτριπτάνη και εργοταμίνη, τέτοια επεισόδια είναι θεωρητικώς πιθανά (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια δεν θα πρέπει να παίρνουν περισσότερο από ένα δισκίο 12,5 mg σε διάστημα 24 ωρών.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο και η θεραπεία αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συχνότερες κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης τριπτανών και φυτικών σκευασμάτων τα οποία περιέχουν St John's Wort (Hypericum perforatum/Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Όπως και με άλλους αγωνιστές 5-HT<sub>1B/1D</sub> υποδοχέων, η αλμοτριπτάνη μπορεί να προκαλέσει ήπια, παροδική αύξηση πίεσης, η οποία μπορεί να είναι πιο έκδηλη στους ηλικιωμένους.

Η υπερβολική χρήση φαρμακευτικών προϊόντων κατά της ημικρανίας μπορεί να οδηγήσει σε καθημερινή χρόνια κεφαλαλγία η οποία επιβάλλει προσωρινή διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

Δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης αλμοτριπτάνης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

Έχουν γίνει μελέτες αλληλεπίδρασης με αναστολείς μονοαμινοξειδάσης A, β-αναστολείς, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, παράγωγα της ερυσυβώδους όλυρας, αναστολείς διαύλων ασβεστίου ή αναστολείς των ισοενζύμων 3A4 και 2D6 του κυτοχρώματος P450. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αναφέρονται λεπτομερώς πιο κάτω στο συγκεκριμένο εδάφιο. Δεν υπάρχουν άλλες μελέτες αλληλεπίδρασης in vivo που να εκτιμούν την δράση της αλμοτριπτάνης σε άλλα φάρμακα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αλμοτριπτάνης και εργοταμίνης δεν προκάλεσε φαρμακοκινητικές διαφορές στον ρυθμό και στην έκταση απορρόφησης της αλμοτριπτάνης. Παρατηρήθηκαν, μόνο μία μικρή ελάττωση στο C<sub>max</sub> και μία μη σχετιζόμενη καθυστέρηση μίας ώρας στο T<sub>max</sub> (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Πολλαπλές δοσολογίες με moclobemide, ένα αναστρέψιμο αναστολέα της MAO-A, κατέληξε σε αύξηση κατά 37% της AUC της αλμοτριπτάνης, χωρίς κλινικά σχετικές αλλαγές στο C<sub>max</sub> ή στο χρόνο ημιζωής. Η αύξηση στο AUC δεν θεωρείται κλινικής σημασίας. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Πολλαπλές δοσολογίες με τον εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης φλουοξετίνη, αναστολέα των CYP2D6 και CYP3A4, είχε σαν αποτέλεσμα μικρή αύξηση της AUC (<10%) και αύξηση κατά 20% του C<sub>max</sub> της αλμοτριπτάνης. Οι αλλαγές αυτές είναι χωρίς κλινική σημασία. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Πολλαπλές δοσολογίες με τον αναστολέα των διαύλων ασβεστίου βεραπαμίλη, υπόστρωμα του CYP3A4,

είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 20% αύξηση του  $C_{max}$  και AUC της αλμοτριπτάνης. Η αύξηση δεν θεωρείται κλινικής σημασίας. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Πολλαπλές δοσολογίες με προπρανολόλη, δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της αλμοτριπτάνης. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

In vitro μελέτες που έγιναν για την αξιολόγηση της ικανότητας της αλμοτριπτάνης να αναστέλλει τα κύρια ένζυμα του CYP στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και την ανθρώπινη μονοαμινοξειδάση (MAO), έδειξαν ότι η αλμοτριπτάνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τον μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP ή τα MAO-A και MAO-B ένζυμα.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η ασφάλεια της αλμοτριπτάνης κατά την κύηση δεν έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η αλμοτριπτάνη δεν έχει επιβλαβή δράση στη κυοφορία, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του νεογνού, και δεν παρατηρήθηκαν γενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με το φάρμακο σε αρουραίους ή κουνέλια.

Επειδή οι μελέτες αναπαραγωγής στα ζώα δεν μπορούν να προβλέψουν την ανθρώπινη απόκριση, η αλμοτριπτάνη πρέπει να χορηγείται μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος για την μητέρα υπερέρχει κάθε πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

##### Γαλουχία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για απέκκριση της αλμοτριπτάνης στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η αλμοτριπτάνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα. Απαιτείται συνεπώς προσοχή όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η έκθεση του βρέφους μπορεί να μειωθεί όταν αποφεύγεται η γαλουχία για 24 ώρες μετά την θεραπεία.

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της αλμοτριπτάνης στην ικανότητα για οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων. Όμως, επειδή μπορεί να εμφανιστεί υπνηλία κατά τη διάρκεια μιας κρίσης ημικρανίας και έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αλμοτριπτάνη, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που εκτελούν εξειδικευμένες εργασίες.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το Almotgran έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες σε περισσότερους από 2700 ασθενείς και για μέχρι ένα χρόνο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπευτική δόση ήταν ζάλη, υπνηλία, ναυτία, εμετός και κόπωση. Καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είχε ποσοστό εμφάνισης μεγαλύτερο από 1.5%.

Στην ακόλουθη ταξινόμηση εμφανίζονται κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) και κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας, οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο δόσεις Almotgran 12,5 mg εντός διαστήματος 24 ωρών κατά την διάρκεια βραχυχρόνιων ή μακροχρόνιων κλινικών μελετών (ανεξάρτητα από το ποσοστό εμφάνισης με το εικονικό φάρμακο (placebo)).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συνηθεις (> 1/100, <1/10): ζάλη, υπνηλία.

Ασυνήθεις (> 1/1,000, <1/100): παραισθήσεις, κεφαλαλγία.

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου:

Ασυνήθεις (> 1/1,000, <1/100): εμβοές των ώτων.

Καρδιακές διαταραχές:

Ασυνήθεις (> 1/1,000, <1/100): αίσθημα παλμών.

Πολύ σπάνιες (<1/10,000): σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, έμφραγμα μυοκαρδίου και ταχυκαρδία.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Ασυνήθεις (> 1/1,000, <1/100): αίσθημα σύσφιγξης στον φάρυγγα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συνηθεις (> 1/100, <1/10): ναυτία, έμετος.

Ασυνήθεις (>1/1,000, <1/100): διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:

Ασυνήθεις (>1/1,000, <1/100): μυαλγίες, οστικό άλγος.

Γενικές διαταραχές:

Συνηθεις (> 1/100, <1/10): κόπωση.

Ασυνήθεις (>1/1,000, <1/100): θωρακικό άλγος, εξασθένιση.

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας.

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που έλαβαν 150 mg (η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε σε ασθενείς) ήταν η υπνηλία.

Η υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και πρέπει να διατηρούνται οι ζωτικές λειτουργίες. Επειδή η ημιπερίοδος απέκκρισης είναι περίπου 3,5 ώρες, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστεί για 12 ώρες τουλάχιστον ή εφόσον παραμένουν τα συμπτώματα ή τα σημεία.

## **2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Κατά της ημικρανίας. Εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων 5-HT<sub>1</sub>.

Κωδικός A TC: N02CC.

Μηχανισμός δράσης:

Η αλμοτριπτάνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT<sub>1B</sub> και 5-HT<sub>1D</sub> υποδοχέων. Αυτοί οι υποδοχείς μεσολαβούν στην αγγειοσύσπαση ορισμένων κρανιακών αγγείων, όπως καταδεικνύεται σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν παρασκευάσματα απομονωμένου ανθρώπινου ιστού. Η αλμοτριπτάνη αλληλεπιδρά επίσης με το αγγειακό σύστημα του τριδύμου, αναστέλλοντας την εξαγγείωση των πρωτεϊνών του πλάσματος

από αγγεία της σκληρής μήνιγγας μετά από διέγερση του γαγγλίου του τριδύμου, το οποίο είναι χαρακτηριστικό νευρωνικής φλεγμονής και φαίνεται ότι ενέχεται στη φυσιοπαθολογία της ημικρανίας. Η αλμοτριπτάνη δεν έχει σημαντική δραστηριότητα σε άλλους υπο-τύπους υποδοχέων 5-HT και δεν έχει σημαντική συγγένεια για θέσεις δέσμευσης των αδρενεργικών αγωνιστών, της αδενοσίνης, της αγγειοτασίνης, της ντοπαμίνης, της ενδοθηλίνης ή της ταχυκινίνης.

#### Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η αποτελεσματικότητα της αλμοτριπτάνης στην επείγουσα θεραπεία των κρίσεων ημικρανίας, τεκμηριώθηκε σε τέσσερις πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 700 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 12,5 mg. Η ελάττωση του πόνου άρχισε 30 λεπτά μετά τη χορήγηση και το ποσοστό απόκρισης (μείωση της κεφαλαλγίας από μέτρια ή σοβαρή σε ελαφριά έως απύουσα) μετά από δύο ώρες ήταν 57-70% με την αλμοτριπτάνη και 32-42% με το placebo. Επιπρόσθετα, η αλμοτριπτάνη μείωσε τη ναυτία, τη φωτοφοβία και τη φωνοφοβία που συσχετίζονται με τις κρίσεις ημικρανίας.

#### **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η αλμοτριπτάνη απορροφάται καλώς, με βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος περίπου 70%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) εμφανίζονται περίπου μεταξύ 1,5 και 3,0 ωρών μετά τη χορήγηση. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Σε υγιή άτομα, στα οποία χορηγήθηκαν από το στόμα εφάπαξ δόσεις κυμαινόμενες από 5 mg έως 200 mg, οι  $C_{max}$  και AUC ήταν ανάλογες με τις δόσεις, υποδεικνύοντας γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά. Η ημιπερίοδος ζωής της απέκκρισης ( $t_{1/2}$ ) είναι 3,5 ώρες περίπου σε υγιή άτομα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις επιδράσεων σχετιζόμενων με το φύλο στη φαρμακοκινητική της αλμοτριπτάνης.

Περισσότερο από το 75% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται με τα ούρα και το υπόλοιπο με τα κόπρανα. Περίπου, το 50% της απέκκρισης από τα ούρα και τα κόπρανα είναι αμετάβλητη αλμοτριπτάνη. Η κύρια οδός βιομετατροπής είναι μέσω της οξειδωτικής απαμίνωσης που οδηγεί στον οξικό μεταβολίτη της ινδόλης, αντίδραση που καταλύεται από τη μονοαμινοξειδάση (MAO-A). Το κυτόχρωμα P450 (ισοένζυμα 3A4 και 2D6) και η μονοοξυγενάση της φλαβίνης είναι άλλα ένζυμα που ενέχονται στο μεταβολισμό της αλμοτριπτάνης. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν είναι σημαντικά δραστικός από φαρμακολογική άποψη.

Μετά από μία ενδοφλέβια χορήγηση αλμοτριπτάνης σε υγιείς εθελοντές, οι μέσες τιμές του όγκου κατανομής, της ολικής κάθαρσης και της ημιπεριόδου ζωής της απέκκρισης ήταν αντίστοιχα 195 L, 40 L/ώρα και 3,4 ώρες. Η νεφρική κάθαρση ( $CL_R$ ) αποτελούσε τα δύο τρίτα περίπου της συνολικής κάθαρσης, με πιθανή συμμετοχή και της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης. Η  $CL_R$  έχει άμεση σχέση με τη νεφρική λειτουργία ασθενών με ελαφρά (κάθαρση κρεατινίνης: 60-90 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης: 30-59 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης: <30 ml/min) νεφρική βλάβη. Η αύξηση του μέσου  $t_{1/2}$  (μέχρι 7 ώρες) είναι στατιστικά και κλινικά σημαντική μόνο στη περίπτωση ασθενών με σοβαρή νεφρική βλάβη. Σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές, η αύξηση στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) της αλμοτριπτάνης ήταν 9%, 84%, και 72% αντίστοιχα για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική βλάβη, ενώ η αύξηση στην έκθεση (AUC) ήταν 23%, 80% και 195%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η ελάττωση της συνολικής κάθαρσης της αλμοτριπτάνης ήταν -20%, -40%, και -65% αντίστοιχα για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική βλάβη. Όπως αναμενόταν, η συνολική (CL) και η νεφρική ( $CL_R$ ) κάθαρση ελαττώθηκαν αλλά χωρίς κλινική επίπτωση σε υγιείς ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με νεότερης ηλικίας ομάδα ελέγχου.

Σύμφωνα με τους μηχανισμούς κάθαρσης της αλμοτριπτάνης στον άνθρωπο, περίπου το 45% της απέκκρισης της αλμοτριπτάνης παρουσιάζεται να οφείλεται στον ηπατικό μεταβολισμό. Για το λόγο αυτό, ακόμα και αν

αυτοί οι μηχανισμοί κάθαρσης ήταν εντελώς αποκλεισμένοι ή είχαν υποστεί βλάβη, τα επίπεδα πλάσματος της αλμοτριπτάνης θα αυξάνονταν το μέγιστο δύο φορές περισσότερο από την κατάσταση ελέγχου, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία (και η νεφρική κάθαρση της αλμοτριπτάνης) δεν έχει μεταβληθεί από ηπατική βλάβη. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη, η  $C_{max}$  αυξήθηκε δύο φορές, και η AUC αυξήθηκε περίπου τρεις φορές σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Οι μέγιστες αλλαγές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε ασθενείς με σημαντική ηπατική βλάβη δεν θα υπερέβαινε αυτά τα όρια. Για το λόγο αυτό, δεν διεξήχθη καμία μελέτη φαρμακοκινητικής με αλμοτριπτάνη σε ασθενείς με ηπατική βλάβη.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

Στις φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση και τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή, ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε έκθεση πολύ υψηλότερη από αυτή της μέγιστης έκθεσης στον άνθρωπο.

Η αλμοτριπτάνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση σε μία τυπική σειρά in vivo και in vitro μελετών γονιδιοτοξικότητας και δεν αποκαλύφθηκε καρκινογόνος δράση σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια και αρουραίους.

Όπως συμβαίνει και με άλλους αγωνιστές 5-HT<sub>1B/1D</sub> υποδοχέων, η αλμοτριπτάνη συνδέεται με τη μελανίνη. Όμως, δεν παρατηρήθηκαν οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να συσχετίστηκαν με το φάρμακο σε σκύλους μετά από θεραπεία διάρκειας μέχρι ένα χρόνο.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Δισκία**

Mannitol

Microcrystalline cellulose

Povidone

Sodium starch glycolate

Sodium stearyl fumarate

#### **Υλικό επικάλυψης**

Hypromellose

Titanium dioxide (E- 171)

Macrogol 400

Carbauba wax

#### **Μελάνη εκτύπωσης**

Hypromellose

Propylene glycol

Indigo carmine (E-132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 έτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξη του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν blister με αλουμινόφυλλο με 2, 3, 4, 6, 9 ή 12 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες

**4. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ALMIRALL S.A., SPAIN

**5. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

25448/17-4-2006

**6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12369/22-11-2000

**7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**