

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Almogran 12,5 mg filmomhulde tablet.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg almotriptan in de vorm van almotriptan D,L-waterstofmalaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte ronde biconvexe filmomhulde tablet met op één kant een A gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraine-aanvallen met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Almogran moet worden ingenomen met vloeistof zo snel mogelijk na de aanvang van met migraine samenhangende hoofdpijn, maar het is ook werkzaam als het in een later stadium wordt ingenomen.

Almotriptan mag niet worden gebruikt ter profylaxe van migraine.

De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Volwassenen (18-65 jaar)

De aanbevolen dosering is één tablet van 12,5 mg almotriptan. Een tweede tablet mag worden genomen als de symptomen binnen 24 uur terugkeren. Deze tweede tablet mag worden ingenomen op voorwaarde dat er minimaal twee uur liggen tussen de twee doses.

De effectiviteit van een tweede tablet voor de behandeling van dezelfde aanval wanneer een eerste tablet niet effectief is, is niet onderzocht in gecontroleerde studies. Als een patiënt niet reageert op de eerste tablet moet een tweede tablet voor dezelfde aanval niet genomen worden.

De maximale aanbevolen dosering is twee tabletten per 24 uur.

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van almotriptan bij kinderen en adolescenten. Het wordt niet aanbevolen almotriptan te gebruiken in deze leeftijdsgroep.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen. De veiligheid en effectiviteit van almotriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet systematisch onderzocht.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen hoeft de dosis niet te worden aangepast. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen mogen niet meer dan één tablet van 12,5 mg per 24 uur innemen.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van almotriptan bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie sectie 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zoals ook voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten geldt, mag almotriptan niet worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis, symptomen of tekenen van ischemische hartaandoeningen (myocardinfarct, angina pectoris, gedocumenteerde symptoomloze ischemie, Prinzmetal angina) of ernstige hypertensie en ongecontroleerde milde tot matige hypertensie.

Patiënten met een eerder doorgemaakte cerebrovasculair accident (CVA) of een transient ischemic attack (TIA). Perifere vasculaire aandoeningen.

Een gelijktijdige toediening met ergotamine, ergotamine derivaten (waaronder methysergide) en andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten is gecontra-indiceerd.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie sectie 4.2 Dosering en wijze van toediening).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Almotriptan mag alleen worden gebruikt als de diagnose migraine duidelijk is gesteld. Het mag niet worden gebruikt om basilaire, hemiplegische of oftalmoplegische migraine te behandelen.

Zoals ook voor andere acute migraine therapieën geldt, moet men voor het behandelen van hoofdpijn bij patiënten bij wie niet eerder de diagnose migraine is gesteld en bij migrainepatiënten met atypische symptomen, andere potentieel ernstige neurologische aandoeningen uitsluiten. Cerebrovasculaire incidenten zijn gemeld in patiënten die behandeld werden met 5-HT_{1B/1D}. Het moet worden opgemerkt, dat migrainepatiënten een verhoogd risico kunnen lopen op zekere cerebrovasculaire verschijnselen zoals cerebrovasculair incident(CVA), transient ischemic attack(TIA).

In zeer zeldzame gevallen, zoals ook voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten geldt, zijn coronaire vaatspasmen en myocard infarct gerapporteerd. Daarom mag almotriptan niet worden gegeven aan patiënten die een ongediagnosticeerde coronaire vaataandoening zouden kunnen hebben, zonder voorafgaande beoordeling van de potentiële onderliggende cardiovasculaire aandoening. Tot dergelijke patiënten behoren postmenopauzale vrouwen, mannen ouder dan 40 jaar en patiënten met andere risicofactoren van coronaire vaataandoeningen, zoals ongecontroleerde hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas, diabetes, roken of een duidelijke familie-anamnese van cardiovasculaire aandoeningen. Deze beoordeling kan echter niet elke patiënt met een cardiale aandoening identificeren en in zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale gebeurtenissen opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoeningen bij toediening van 5-HT₁-agonisten

Na toediening kan almotriptan geassocieerd worden met tijdelijke symptomen zoals pijn en druk op de borst die hevig kunnen zijn en kunnen uitstralen naar de keel (zie sectie 4.8 bijwerkingen). Wanneer deze symptomen doen denken aan ischemische hartaandoeningen, moet de behandeling worden gestaakt en dient de patiënt te worden onderzocht.

Voorzichtigheid is geboden wanneer almotriptan wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Serotonine syndroom (met inbegrip van veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) zijn gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs). Deze reacties kunnen ernstig zijn. Indien gelijktijdige behandeling met almotriptan en een SSRI of een SNRI klinisch verantwoord is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt aangeraden, vooral bij aanvang van de behandeling, bij verhoging van de dosis en bij het toevoegen van andere serotonerge medicatie (Zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen om ten minste 6 uur te wachten na het gebruik van almotriptan voordat ergotamine wordt toegediend. Na toediening van een ergotamine bevattend preparaat moet men minstens 24 uur wachten voordat almotriptan toegediend kan worden. Alhoewel geen additieve vasospastische effecten werden waargenomen tijdens een klinische studie waarbij 12 gezonde patiënten almotriptan en ergotamine oraal toegediend kregen, zijn dergelijke additieve effecten theoretisch mogelijk (zie sectie 4.3 Contra-indicaties).

Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen mogen niet meer dan één tablet van 12,5 mg per 24 uur innemen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen en de behandeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie sectie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten met Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*).

Zoals ook geldt voor andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten kan almotriptan een tijdelijke lichte verhoging van de bloeddruk veroorzaken, welke meer uitgesproken kan zijn bij ouderen.

Medicatie-afhankelijke hoofdpijn (Medication Overuse Headache (MOH))

Langdurig gebruik van elke pijnstiller tegen hoofdpijn kan het erger maken. Indien deze situatie wordt ervaren of vermoed, dient medisch advies verkregen te worden en de behandeling te worden gestaakt. De diagnose van MOH dient vermoed te worden bij patiënten die vaak of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatig gebruik van hoofdpijn medicatie.

De maximale aanbevolen dosering almotriptan mag niet worden overschreden.

Natrium

Almogran bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn interactie studies uitgevoerd met monoamino-oxidase A-remmers, bètablokkers, selectieve serotonine-opnameremmers, calciumkanaalblokkers of remmers van de cytochroom P450-iso-enzymen 3A4 en 2D6. Er zijn geen in vivo interactie studies uitgevoerd om het effect van almotriptan op andere geneesmiddelen te beoordelen.

Er zijn meldingen die patiënten beschrijven met symptomen overeenkomend met het serotonine syndroom (met inbegrip van veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) of selectieve noradrenaline heropname remmers (SNRIs) en triptanen (Zie rubriek 4.4).

Zoals bij andere 5-HT₁ agonisten kan de theoretische mogelijkheid van het optreden van een serotonerg syndroom door een farmacodynamische interactie in het geval van gelijktijdig behandeling met selectieve serotonine heropname remmers (SSRI) of serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRI) niet worden uitgesloten.

Herhaalde toediening met de calciumantagonist verapamil, een substraat van CYP 3A4, resulteerde in een toename van de C_{max} en de AUC van almotriptan met 20%. De toename wordt niet als klinisch significant beschouwd. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

Herhaalde toediening met propranolol had geen effect op de farmacokinetiek van almotriptan. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

In vitro studies uitgevoerd om te beoordelen of almotriptan in staat is de belangrijkste CYP enzymen in humane levermicrosomen en humaan monoamine-oxidase (MAO) te remmen laten zien dat niet verwacht kan worden dat almotriptan het metabolisme beïnvloedt van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP of MAO-A en MAO-B enzymen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn slechts een beperkte hoeveelheid gegevens zijn beschikbaar over blootstelling aan almotriptan, bij zwangere patiënten. Uit dierexperimenteel onderzoek is niet gebleken dat er directe of indirecte schadelijke invloed is op de zwangerschap, embryonale of foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Terughoudendheid dient betracht te worden indien almogran wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van almotriptan in de moedermelk. Studies uitgevoerd bij ratten hebben aangetoond dat almotriptan en/of zijn metabolieten in de melk worden uitgescheiden.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij het voorschrijven tijdens de borstvoeding. De blootstelling aan het kind kan tot een minimum worden beperkt door gedurende 24 uur na toediening geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Echter, aangezien tijdens een migraine-aanval echter slaperigheid kan optreden en dit is beschreven als bijwerking van behandeling met almotriptan, wordt geadviseerd voorzichtigheid te betrachten bij patiënten die vakkundig werk verrichten.

4.8 Bijwerkingen

Almogran is geëvalueerd bij meer dan 2700 patiënten in klinische studies gedurende een periode van een jaar. De meest voorkomende bijwerkingen in de therapeutische dosering waren duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid, braken en vermoeidheid. Bij geen enkele bijwerking was de incidentie hoger dan 1,5%.

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden in klinische studies en/of gemeld na het op de markt zijn. De opsomming is volgens de Systeem Orgaan Classificatie (SOC) en in afnemende frequentie van voorkomen. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (>1/10), vaak (\geq 1/100 tot <1/10), soms (\geq 1/1000 tot <1/100), zelden (\geq 1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), en -niet bekend- (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Systeem Orgaan Klasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheidsreacties (inclusief Angio-oedeem) Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Slaperigheid	Paraesthesieën Hoofdpijn		Toevallen
Oogaandoeningen				Verminderde visus Wazig zien. Hoewel Gezichtsstoornissen ook kunnen optreden tijdens een migraineaanval zelf.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen		
Hartaandoeningen		Palpataties	coronaire vaatspasmen Myocard infarct Tachycardie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Beklemmend gevoel in de keel		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Diarree Dyspepsie Droge mond		Intestinale ischemie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie Botpijn		
Algemene aandoeningen	Vermoeidheid	Pijn op de borst Asthenie		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De meest frequent gerapporteerde bijwerking bij patiënten die 150 mg (de hoogste dosering die aan patiënten werd toegediend) kregen, was slaperigheid.

Overdosering moet symptomatisch worden behandeld en de vitale functies moeten in stand worden gehouden. Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd circa 3,5 uur is, moet de patiënt ten minste 12 uur onder controle gehouden worden of zolang de symptomen aanhouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Middel tegen migraine. Selectieve 5-HT₁-receptoragonist.

ATC-code: N02C-C05.

Werkingsmechanisme

Almotriptan is een selectieve 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoragonist. Deze receptoren brengen de vasoconstrictie van bepaalde craniale bloedvaten tot stand, zoals werd aangetoond tijdens studies waarbij geïsoleerde preparaten van menselijk weefsel werden gebruikt. Almotriptan vertoont ook wisselwerking met het trigeminovasculair stelsel, waarbij extravasatie van plasmaproteïnen uit durale bloedvaten wordt geremd na stimulatie van het ganglion trigeminale, wat een kenmerk is van de ontsteking van neuronen en een rol schijnt te spelen bij de fysiopathologie van migraine. Almotriptan oefent geen duidelijke invloed uit op andere 5-HT-receptorsubtypen en vertoont geen significante affiniteit voor adrenerge-, adenosine-, angiotensine-, dopamine-, endotheline- of tachykinine-bindingsplaatsen.

Farmacodynamische effecten

De effectiviteit van almotriptan bij de acute behandeling van migraine-aanvallen is vastgesteld in vier multicentrische, placebo gecontroleerde klinische studies bij meer dan 700 patiënten die 12,5 mg toegediend kregen. De afname in pijn begon 30 minuten na toediening en het responspercentage (vermindering van de hoofdpijn van matig-ernstig tot lichte of geen hoofdpijn) na 2 uur was 57-70% met almotriptan versus 32-42% met placebo. Bovendien verminderde almotriptan het optreden van het met migraine-aanvallen samengaande misselijkheid, fotofobie en fonofobie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Almotriptan wordt goed geresorbeerd en vertoont een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 70%. Maximale plasmaspiegels (C_{max}) treden ongeveer tussen 1,5 en 3,0 uur na toediening op. De snelheid en mate van absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselopname. Bij gezonde personen die een eenmalige orale dosering variërend van 5 mg tot 200 mg kregen toegediend, waren de C_{max} en AUC evenredig aan de dosis, wat wijst op lineair farmacokinetisch gedrag. Bij gezonde personen is de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) ongeveer 3,5 uur. Er zijn geen aanwijzingen voor een met het geslacht samenhangend effect op de farmacokinetiek van almotriptan.

Meer dan 75% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden via de urine en de rest via de feces. Ongeveer 50% van wat via de urine en feces uitgescheiden wordt, is onveranderd almotriptan. De voornaamste biotransformatieroute loopt via mono-amino-oxidase (MAO-A) oxidatieve deaminering tot de metaboliet van indoolazijnzuur. Cytochroom P450 (3A4- en 2D6-isozymen) en flavinmono-oxygenase zijn andere enzymen die bij het metabolisme van almotriptan een rol spelen. Geen van de metabolieten zijn duidelijk farmacologisch actief.

Na toediening van een intraveneuze dosering almotriptan aan gezonde vrijwilligers bedroegen de gemiddelde waarden voor distributievolume, totale klaring en eliminatiehalfwaardetijd respectievelijk 195 L, 40 L/h en 3,4 uur. Renale klaring (CLR) was verantwoordelijk voor ongeveer twee derde van de totale klaring en renale tubulaire secretie speelt daarbij waarschijnlijk ook een rol. De CLR vertoont een hoge correlatie met de nierfunctie bij patiënten

met lichte (creatinineklaring: 60-90 ml/min), matige (creatinineklaring: 30-59 ml/min) en ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierfunctiestoornissen. De toename van de gemiddelde $t_{1/2}$ (maximaal 7 uur) is statistisch en klinisch alleen significant bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. In vergelijking met gezonde personen steeg de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van almotriptan met 9% bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen, met 84% bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen en met 72% bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen; terwijl de blootstelling (AUC) toenam met respectievelijk 23%, 80% en 195%. In overeenstemming met deze resultaten daalde de totale klaring van almotriptan bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen met respectievelijk 20%, 40% en 65%. Zoals verwacht daalden de totale klaring (CL) en renale klaring (CLR) bij gezonde oudere vrijwilligers in vergelijking met een jonge controlegroep maar zonder klinische relevantie.

Volgens het klaringsmechanisme van almotriptan bij de mens, is ongeveer 45% van de almotriptan eliminatie toe te schrijven aan het hepatische metabolisme. Zelfs als deze klaringsmechanismen totaal geblokkeerd of gestoord zouden zijn, zouden de plasmaspiegels van almotriptan maximaal verdubbelen ten opzichte van de steady state, waarbij aangenomen wordt dat de nierfunctie (en de renale klaring van almotriptan) niet wordt beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen verdubbelt de C_{max} en zal de AUC ongeveer verdrievoudigen in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De maximale veranderingen van de farmacokinetische parameters bij patiënten met significante leverfunctiestoornissen zullen niet boven deze waarden uitkomen. Dit is de reden dat er geen studie naar de farmacokinetiek van almotriptan bij patiënten met leverfunctiestoornissen is uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar farmacologische veiligheid, herhaalde doses toxiciteit en voortplantingstoxiciteit werden alleen bijwerkingen waargenomen bij een blootstelling die ruim boven de blootstelling bij de mens lag.

Almotriptan vertoonde geen mutagene activiteit in een standaard reeks van in vitro en in vivo genotoxiciteits studies en geen carcinogeen potentieel werd blootgelegd in studies uitgevoerd bij muizen en ratten.

Zoals ook gebeurt bij andere 5-HT_{1B/1D}-receptoragonisten, verbindt almotriptan zich met melanine. Er werden echter geen oculaire bijwerkingen waargenomen bij de behandeling van honden gedurende een periode van een jaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol (E-421)

Microkristallijne cellulose

Povidon

Natriumzetmeelglycolaat

Natriumstearylfumaraat

Coating:

Hypromellose

Titaniumdioxide(E-171)

Macrogol 400

Carnaubawas.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgen voor bewaring.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met aluminium doordrukstrips met 2, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 of 18 tabletten.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
Barcelona, Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25415.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste goedkeuring: 09 maart 2001
Datum laatste vernieuwing: 24 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 15 januari 2021