

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Almotriptán Mylan 12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Almotriptán Mylan contiene 12,5 mg de almotriptán (como D, L-malato de hidrógeno).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, marcados con “M” en una cara y “AL2” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Almotriptán Mylan debe tomarse acompañado de líquidos tan pronto como sea posible después del inicio de la cefalea de origen migrañoso, pero también es efectivo si se toma más tarde.

Almotriptán Mylan no se debe emplear en la profilaxis de la migraña.

Adultos (18 - 65 años)

La dosis recomendada es de un comprimido de 12,5 mg de almotriptán. Se puede tomar una segunda dosis si los síntomas reaparecen en un plazo de 24 horas. Esta segunda dosis puede administrarse siempre que exista un intervalo mínimo de dos horas entre ambas tomas.

No se ha estudiado en ensayos controlados la eficacia de una segunda dosis en el tratamiento del mismo ataque cuando la dosis inicial no es efectiva. Por lo tanto, si el paciente no responde a la primera dosis, no debe administrarse una segunda dosis para la misma crisis.

La dosis máxima recomendada es de dos dosis en 24 horas.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos relativos al uso de almotriptán en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se necesita ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. La seguridad y eficacia de almotriptán en pacientes mayores de 65 años no se ha evaluado sistemáticamente.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tomar más de un comprimido de 12,5 mg en un período de 24 horas.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre el uso de almotriptán en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Al igual que con los demás agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, almotriptán no se debe emplear en pacientes con antecedentes, síntomas o signos de enfermedad isquémica cardíaca (infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia silente documentada y angina de Prinzmetal) o hipertensión grave e hipertensión de leve a moderada no controlada.

No se debe administrar almotriptán a pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV), un ataque isquémico transitorio (AIT) o enfermedad vascular periférica.

Está contraindicada la administración concomitante con ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) y otros agonistas de 5-HT_{1B/1D}.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Almotriptán solo debe emplearse en casos de diagnóstico claro de migraña. No se debe utilizar para el tratamiento de migraña basilar, hemipléjica ni oftalmopléjica.

Al igual que otros tratamientos agudos para la migraña, antes de tratar las cefaleas en pacientes no diagnosticados anteriormente con migraña, y en las personas con migraña que presentan síntomas atípicos, deben descartarse otras afecciones neurológicas potencialmente graves. En pacientes tratados con agonistas de 5-HT_{1B/1D} se han notificado accidentes cerebrovasculares y otros acontecimientos cerebrovasculares. Se debe tener en cuenta que los migrañosos pueden presentar un mayor riesgo de ciertos acontecimientos cerebrovasculares (p. ej. accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio).

En casos muy raros, al igual que sucede con otros agonistas de 5-HT_{1B/1D}, se han notificado vasoespasmos coronario, angina de pecho e infarto de miocardio. Por lo tanto, almotriptán no se debe administrar a pacientes que puedan tener una enfermedad coronaria no diagnosticada, sin evaluar antes la posible enfermedad cardiovascular subyacente. Entre esta población se encuentran las mujeres posmenopáusicas, los hombres de más de 40 años y los pacientes con otros factores de riesgo de padecer enfermedad coronaria como hipertensión no controlada, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes, tabaquismo o antecedentes familiares evidentes de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, puede que estas evaluaciones no identifiquen a todos los pacientes que padecen enfermedad cardíaca y, en muy raras ocasiones, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardíaca subyacente tras administrarles agonistas de 5-HT_{1B/1D}.

Tras su administración, almotriptán puede asociarse con síntomas transitorios como dolor y opresión torácicos, que pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver la sección 4.8). Dado que estos síntomas se

relacionan con la enfermedad cardíaca isquémica, debe interrumpirse la administración de nuevas dosis y efectuarse una evaluación adecuada.

Almotriptán debe administrarse con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.

Se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico (estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después del tratamiento concomitante con triptanos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN). Estas reacciones pueden ser graves. Si el tratamiento concomitante con almotriptán y un ISRS o IRSN está clínicamente justificado, se recomienda un seguimiento adecuado del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con incrementos de dosis o con la adición de otra medicación serotoninérgica (ver sección 4.5).

Tras utilizar almotriptán se recomienda esperar como mínimo 6 horas antes de administrar ergotamina. Tras la administración de un preparado que contenga ergotamina deben transcurrir por lo menos 24 horas antes de administrar almotriptán. A pesar de que no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un ensayo clínico en el que se administraron almotriptán y ergotamina por vía oral a 12 sujetos sanos, dichos efectos aditivos son teóricamente posibles (ver la sección 4.3).

Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tomar más de un comprimido de 12,5 mg en un período de 24 horas.

Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada. El tratamiento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave (ver la sección 5.2).

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes con el uso concomitante de triptanos y de preparados a base de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Al igual que otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, almotriptán puede provocar un aumento transitorio y moderado de la presión sanguínea, que puede ser más pronunciado en los pacientes de edad avanzada.

Cefalea por uso excesivo de medicamentos (MOH)

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, se debe buscar asistencia médica y suspender el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por uso excesivo de medicamentos debe sospecharse en pacientes que sufren cefaleas diarias o frecuentes a pesar del uso habitual de medicamentos para las mismas.

No se debe superar la dosis máxima recomendada de almotriptán.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica con inhibidores de la monoaminoxidasa A, beta-bloqueantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antagonistas del calcio e inhibidores de las isoenzimas 3A4 y 2D6 del citocromo P450. No se dispone de estudios *in vivo* que valoren el efecto de almotriptán sobre otros fármacos.

Al igual que con otros agonistas de 5-HT₁, no puede descartarse el riesgo potencial de aparición de síndrome serotoninérgico debido a una interacción farmacodinámica en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa.

Se han notificado casos de pacientes con síntomas indicativos de síndrome serotoninérgico (incluido estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de triptanos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver sección 4.4).

La administración de dosis múltiples de verapamilo, antagonista del calcio y sustrato de CYP3A4, originó

un aumento del 20% de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de almotriptán. Este incremento no se considera clínicamente relevante. No se observaron interacciones clínicamente significativas.

La administración de dosis múltiples de propranolol no alteró la farmacocinética de almotriptán. No se observaron interacciones clínicamente significativas.

Los estudios *in vitro* para evaluar la capacidad de almotriptán de inhibir las enzimas principales del CYP en microsomas hepáticos humanos y la monoaminoxidasa (MAO) humana mostraron que es poco probable que almotriptán altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por enzimas del CYP o MAO-A y MAO-B.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de un número muy limitado de datos sobre el uso de almotriptán en pacientes embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Almotriptán debe prescribirse con precaución en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de almotriptán en la leche materna. Los estudios en ratas han demostrado que almotriptán y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir almotriptán durante la lactancia. La exposición del lactante a almotriptán puede minimizarse evitando la lactancia durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de almotriptán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, puesto que los ataques de migraña pueden provocar somnolencia, y se ha comprobado que éste puede ser un efecto secundario del tratamiento con almotriptán, se recomienda precaución a los pacientes que realicen tareas delicadas.

4.8. Reacciones adversas

Almotriptán se ha evaluado en más de 2.700 pacientes incluidos en ensayos clínicos con una duración de hasta un año. Las reacciones adversas más frecuentes a la dosis terapéutica fueron mareos, somnolencia, náuseas, vómitos y fatiga. Ninguna de las reacciones adversas tuvo una incidencia superior al 1,5%.

Las siguientes reacciones adversas han sido evaluadas en estudios clínicos y/o registradas durante la experiencia poscomercialización. Se han clasificado por órganos y sistemas según MedDRA (SOC) y por orden descendiente de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema), reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: mareos y somnolencia.

- Poco frecuentes: parestesia y cefalea.
- Frecuencia no conocida : convulsiones

Trastornos oculares

- Frecuencia no conocida: Trastorno visual *, visión borrosa *

Trastornos del oído y del laberinto:

- Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

- Poco frecuentes: palpitaciones.
- Muy raras: vasoespasmo coronario, infarto de miocardio y taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Poco frecuentes: opresión de garganta.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: náuseas y vómitos.
- Poco frecuentes: diarrea, dispepsia y xerostomía.
- No conocido: Isquemia intestinal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Poco frecuentes: mialgia y dolor óseo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: fatiga.
- Poco frecuentes: dolor torácico y astenia.

* Sin embargo también pueden sufrir trastornos visuales durante un ataque de migraña

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El acontecimiento adverso más frecuentemente notificado en pacientes que recibieron la dosis de 150 mg (la dosis más alta administrada a pacientes) fue somnolencia.

Administración

Las sobredosis se deben tratar en función de los síntomas aparecidos y se deben mantener las funciones vitales. Puesto que la semivida de eliminación es de unas 3,5 horas, los pacientes deben seguir siendo monitorizados durante un mínimo de 12 horas, o mientras persistan los signos o síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones antimigrañoso. Agonista selectivo de serotonina 5-HT₁.

Código ATC: N02CC05.

Mecanismo de acción

Almotriptán es un agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} que median en la vasoconstricción de ciertos vasos craneales, como se ha demostrado en estudios con preparaciones de tejidos humanos aislados. Almotriptán también interacciona con el sistema trigeminovascular para inhibir la extravasación de proteínas plasmáticas de los vasos de la duramadre tras el estímulo ganglionar del trigémino, siendo esta una característica de la inflamación neuronal que parece estar implicada en la fisiopatología de la migraña. Almotriptán no tiene una actividad significativa sobre otros subtipos de los receptores 5-HT, ni afinidad significativa por los sitios de unión de los receptores adrenérgicos, la adenosina, angiotensina, dopamina, endotelina ni taquicinina.

Efectos farmacodinámicos

La eficacia de almotriptán en el tratamiento agudo de los ataques de migraña se estableció en 4 ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo, que incluyeron más de 700 pacientes tratados con la dosis de 12,5 mg. La disminución del dolor empezó a los 30 minutos de la administración, y el porcentaje de respuesta a las 2 horas (reducción de la cefalea de moderada o severa a leve o ausente) fue de 57-70% con almotriptán y de 32-42% con placebo. Además, almotriptán alivió las náuseas, la fotofobia y la fonofobia asociadas al ataque de migraña.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Almotriptán es bien absorbido, y presenta una biodisponibilidad oral cercana al 70%. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza aproximadamente entre 1,5 y 3 horas después de la administración. La velocidad y el grado de absorción no se ven afectados por la ingestión simultánea de alimentos.

Biotransformación

Aproximadamente el 50% de la excreción urinaria y fecal es almotriptán inalterado. La principal ruta de biotransformación es la desaminación oxidativa a un metabolito indolacético, catalizada por la monoaminoxidasa (MAO-A). Otras enzimas implicadas en el metabolismo de almotriptán son el citocromo P450 (isoenzimas 3A4 y 2D6) y la flavin monooxigenasa. Ninguno de los metabolitos posee actividad farmacológica significativa.

Eliminación

La vida media de eliminación (t_{1/2}) en sujetos sanos con una dosis oral única es de aproximadamente 3,5 h. Tras una dosis intravenosa de almotriptán administrada a voluntarios sanos, los valores medios del volumen de distribución, el aclaramiento total y la semivida de eliminación fueron de 195 l, 40 l/h y 3,4 h respectivamente. El aclaramiento renal (CL_R) representó unos dos tercios del aclaramiento total, y la secreción tubular renal probablemente también esté implicada. Más del 75% de la dosis administrada es eliminada a través de la orina, y el resto por las heces.

Insuficiencia renal

El CL_R está bien correlacionado con la función renal en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 60-90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina: 30-59 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina: <30 ml/min). Únicamente en el caso de pacientes con insuficiencia renal grave el incremento de la t_{1/2} (hasta 7 horas) es clínica y estadísticamente significativo. En comparación con sujetos sanos, el aumento de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de almotriptán fue del 9%, 84% y 72% para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, mientras que el aumento de la exposición (AUC) fue del 23%, 80% y 195%, respectivamente. En función de estos resultados, la reducción del aclaramiento total de almotriptán fue de -20%, -40% y -65% para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Tal y como se esperaba, los aclaramientos total (CL) y renal (CL_R) se redujeron sin relevancia clínica en voluntarios sanos de edad avanzada, comparado con un grupo control de voluntarios jóvenes.

Insuficiencia hepática

Sobre la base de los procesos de aclaramiento de almotriptán en humanos, aproximadamente un 45% de la dosis parece ser eliminada mediante el metabolismo hepático. Por tanto, aunque dichos procesos fuesen inhibidos completamente o reducidos, la concentración plasmática de almotriptán se multiplicaría como máximo por dos, suponiendo que la función renal (y el aclaramiento renal de almotriptán) no estuviera alterada por una insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal grave, la $C_{\text{máx}}$ se multiplica por dos y el AUC se multiplica aproximadamente por tres respecto a los voluntarios sanos. Teniendo en cuenta este hecho, los cambios máximos esperados en los parámetros farmacocinéticos en pacientes con una insuficiencia hepática significativa no excederán estos límites. Por este motivo, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético de almotriptán en pacientes con insuficiencia hepática.

Linealidad/ No linealidad

En individuos sanos a los que se administraron dosis orales únicas desde 5 mg hasta 200 mg, la C_{max} y la AUC fueron proporcionales a la dosis, indicando un comportamiento farmacocinético lineal

Género

No hay evidencia de ningún efecto relacionado con el género en la farmacocinética de almotriptán.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad en la reproducción, únicamente se observaron reacciones adversas en exposiciones muy por encima de la exposición humana máxima.

Almotriptán no mostró ninguna actividad mutagénica en un conjunto estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no se observó potencial carcinogénico en estudios realizados en ratones y ratas.

Como sucede con otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, almotriptán se une a la melanina. Sin embargo, no se han observado efectos adversos oculares relacionados con almotriptán en perros después de un año de tratamiento.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (101 y 102) (E460i)
Povidona (E1201)
Glicolato sódico de almidón de patata (tipo A)
Fumarato de estearilo y sodio.

Material de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 8000 y macrogol 400)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisteres continuos de Aluminio/Poliamida orientada/PVC – aluminio en tamaños de envase de 3, 4, 6, 9 y 12.

Blisteres unidos perforados de Aluminio/Poliamida orientada/PVC –aluminio en tamaños de envase de 4 y 6.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76943

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 4/enero/2013

Fecha de la última renovación: 15/mayo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2017