

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 12,5 mg de almotriptán en forma de almotriptán malato.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 45,500 mg de manitol (E421).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos o blanquecinos, redondos, biconvexos, lisos en ambas caras.

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

Adultos (18-65 años)

La dosis recomendada es de 12,5 mg de almotriptán. Se puede tomar una segunda dosis si los síntomas reaparecen en el 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

Niños y adolescentes (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 leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben tomar más de un comprimido de 12,5 mg en un periodo de 24 horas.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de almotriptán en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración

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

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

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

Pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. Enfermedad vascular periférica.

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

Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Almotriptán sólo debe emplearse en casos de diagnóstico claro de migraña, evitando su administración en la migraña basilar, hemipléjica u oftalmopléjica.

Al igual que en otros tratamientos agudos de migraña, antes de tratar la cefalea en pacientes a los que previamente no se les haya diagnosticado migraña, y en migrañosos con síntomas atípicos, se debe tener la precaución de excluir otros trastornos neurológicos potencialmente graves. En pacientes tratados con agonistas 5-HT_{1B/1D} se han notificado accidentes cerebrovasculares y otros acontecimientos cerebrovasculares. Se debe tener en cuenta que los migrañosos pueden presentar un incremento en el riesgo de ciertos acontecimientos cerebrovasculares (p.ej. accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio).

En muy raras ocasiones, al igual que sucede con otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, se han comunicado vasoespasmos coronario e infarto de miocardio. Por lo tanto almotriptán no se debe administrar en 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, hombres de más de 40 años, y pacientes con otros factores de riesgo de padecer enfermedad coronaria como hipertensión no controlada, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes, tabaquismo o antecedentes evidentes de historia familiar 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 5-HT₁.

Tras su administración, almotriptán puede asociarse con síntomas transitorios, incluyendo dolor y opresión torácicos, que pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver sección 4.8). Dado que estos síntomas se relacionan con la enfermedad cardiaca 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 comunicado la aparición de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estas reacciones pueden ser graves. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de almotriptán y un ISRS o un IRSN, se recomienda un seguimiento adecuado del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con los 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 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 leve o moderada. El tratamiento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática grave (ver sección 5.2).

Las reacciones adversas pueden ser más habituales durante el uso concomitante de triptanes y 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 las personas de edad avanzada.

Cefalea por uso excesivo de medicamentos (MOH).

La cefalea puede empeorar con el uso prolongado de cualquier analgésico para su tratamiento. Si se experimenta o sospecha esta situación, debe requerirse consejo médico e interrumpirse 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 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 compatibles con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de 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% en la $C_{máx}$ 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* realizados para evaluar la capacidad de almotriptán para inhibir los principales enzimas CYP, en los microsomas hepáticos humanos y la monoaminoxidasa (MAO) humana, demostraron que es poco probable que almotriptán altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por enzimas de CYP o MAO-A y MAO-B.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Almotriptán debe prescribirse con precaución en mujeres embarazadas.

Lactancia

No existen 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 cuando se prescribe almotriptán durante la lactancia. La exposición del lactante a almotriptán puede minimizarse evitando darle el pecho durante las 24 horas posteriores al tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La migraña o el tratamiento con almotriptán pueden producir somnolencia. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de almotriptán.

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 postcomercialización. Se han clasificado por órganos y sistemas según MedDRA (SOC) y por orden descendente de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MEDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema)

				Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Parestesia Cefalea		Convulsiones
Trastornos oculares				Alteración visual* Visión borrosa*
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Vasoespasmos coronario Infarto de miocardio Taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Opresión de garganta		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Diarrea Dispepsia Sequedad de boca		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia Dolor óseo		
Trastornos generales	Fatiga	Dolor torácico Astenia		

* Sin embargo los trastornos visuales también pueden ocurrir durante un ataque de migraña en sí.

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](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.

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 por lo menos 12 horas, o mientras persistan los síntomas o signos de sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimigrañoso. Agonista selectivo de los receptores 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 la vasoconstricción de ciertos vasos craneales como se ha demostrado en estudios con preparaciones de tejidos humanos aislados.

Almotriptán también interacciona con el sistema del trigémino-vascular para inhibir la extravasación de proteínas plasmáticas de los vasos de la duramadre tras el estímulo ganglionar del trigémino, siendo ésta 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 a la unión con receptores adrenérgicos, adenosina, angiotensina, dopamina, endotelina o 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% tras almotriptán, y 32-42% tras placebo. Además, almotriptán alivió las náuseas, fotofobia y fonofobia asociadas al ataque de migraña.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Almotriptán es bien absorbido, presentando una biodisponibilidad oral cercana al 70%. La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza aproximadamente entre 1,5 y 3,0 horas después de la administración. La velocidad y la magnitud de la absorción no se ven afectadas por la ingesta simultánea de alimento. 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. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de una 3,5 horas en individuos sanos. No hay evidencia alguna de influencia del sexo sobre las características farmacocinéticas de almotriptán.

Más del 75% de la dosis administrada se elimina por la orina, y el resto por las heces. 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). Otros enzimas involucrados en el metabolismo son el citocromo P450 (isoenzimas 3A4 y 2D6) y la flavin monooxigenasa. Ninguno de los metabolitos posee actividad farmacológica significativa.

Tras una dosis intravenosa de almotriptán administrada a voluntarios sanos, los valores medios del volumen de distribución, aclaramiento total y 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, indicando que la secreción tubular renal probablemente también esté involucrada. 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 en la concentración plasmática máxima (C_{max}) de almotriptán fue del 9%, 84% y 72% para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, mientras que el aumento en la exposición (AUC) fue del 23%, 80% y 195%, respectivamente. En función de estos resultados, la reducción del aclaramiento total de almotriptán fue del -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.

En base a los procesos de aclaramiento de almotriptán en humanos, aproximadamente un 45% de la dosis parece ser eliminada mediante metabolismo hepático. Aunque dichos procesos se bloquearan o alteraran, los niveles de almotriptán en el plasma se multiplicarían como máximo por dos, siempre y cuando la función renal (y el aclaramiento renal de almotriptán) no se viera alterada por la insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal grave, la C_{max} 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 rangos. Por este motivo, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético de almotriptán en pacientes con insuficiencia hepática.

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 (E460i)

Almidón glicolato sódico de patata

Povidona K-30

Estearil fumarato de sodio (E470a)

Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido: *Opadry blanco 03F580010*

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres PVC/PVDC-Aluminio y blísteres de OPA/Al/PVC-Aluminio, estándares o monodosis.

Envases de 4 y 6 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C / Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO