

Almogran 12,5 mg-Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 12,5 mg Almotriptan in Form von Almotriptan(DL)-hydrogenmalat]. Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt Sonstige Bestandteile.

Darreichungsform

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit aufgedrucktem blauem A auf einer Seite.

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Almogran sollte nach Einsetzen der Migränekopfschmerzen zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Almotriptan darf nicht prophylaktisch zur Verhinderung eines Migräneanfalls eingesetzt werden.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Erwachsene (18 – 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette mit 12,5 mg Almotriptan. Eine zweite Dosis kann eingenommen werden, wenn die Symptome innerhalb von 24 Stunden erneut auftreten. Diese zweite Dosis kann nur eingenommen werden, wenn die Einnahme der ersten Dosis mindestens zwei Stunden zurückliegt.

Die Wirksamkeit einer zweiten Dosis für die Behandlung desselben Anfalls, wenn eine erste Dosis wirkungslos bleibt, wurde nicht in kontrollierten Studien untersucht. Wenn daher ein Patient auf die erste Dosis nicht anspricht, sollte eine zweite Dosis für denselben Anfall nicht eingenommen werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt zwei Gaben innerhalb von 24 Stunden.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Über die Anwendung von Almotriptan bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor, daher wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Almotriptan bei Patienten über 65 Jahre wurde nicht systematisch untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dürfen höchstens eine 12,5 mg-Tablette über einen Zeitraum von 24 Stunden einnehmen.

Leberfunktionsstörung

Über die Anwendung von Almotriptan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt Gegenanzeigen und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wie andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten ist Almotriptan bei Patienten mit einer Anamnese, Symptomen oder Zeichen ischämischer Herzkrankheit (Myokardinfarkt, Angina pectoris, belegte stumme Ischämie, Prinzmetal-Angina), schwerer Hypertonie und unkontrollierter leichter oder mittelschwerer Hypertonie kontraindiziert.

Patienten mit vorangegangener Apoplexie (CVA) oder temporärer Ischämie (TIA), Periphere Gefäßkrankheit.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Ergotamin, Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) und anderen 5-HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Almotriptan darf nur angewendet werden, wenn eine Migräne eindeutig diagnostiziert wurde. Das Arzneimittel darf nicht zur Behandlung von Basilarismigräne, hemiplegischer oder ophthalmoplegischer Migräne verwendet werden.

Wie bei anderen Arzneimitteln zur akuten Migränebehandlung sind vor der Behandlung von Kopfschmerzen bei Patienten, bei denen bisher noch keine Migräne diagnostiziert wurde, und bei Migränapatienten mit atypischen Symptomen andere möglicherweise schwerwiegende neurologische Zustände sorgfältig auszuschließen. Bei Patienten, die mit 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten behandelt wurden, wurde über zerebrovaskuläre Vorkommnisse berichtet. Es sollte beachtet werden, dass bei Migränapatienten das Risiko für bestimmte zerebrovaskuläre Vorkommnisse (z.B. Apoplexie, temporäre ischämische Attacke) erhöht sein kann.

In sehr seltenen Fällen wurden, wie bei anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten, Spasmen der Herzkranzgefäße und Myokardinfarkt beobachtet. Almotriptan darf deshalb ohne vorherige Untersuchung auf eine mögliche zugrundeliegende Herz-Kreislauf-Erkrankung nicht Patienten verabreicht werden, bei denen eine nicht diagnostizierte koronare Herzkrankheit bestehen könnte. Zu diesen Patienten zählen Frauen nach der Menopause, Männer über 40 Jahre und Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit wie z.B. unkontrollierte Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen oder deutliche familiäre Vorbelastung mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese Untersuchungen erfassen jedoch möglicherweise nicht jeden Patienten mit bestehender Herzkrankheit, und in sehr seltenen Fällen sind schwerwiegende Herzreaktionen bei Patienten ohne zugrundeliegende Herz-Kreislauf-Erkrankung aufgetreten, wenn 5-HT₁-Agonisten verabreicht wurden.

Nach der Verabreichung kann Almotriptan vorübergehende Symptome einschließlich Brustschmerzen und Engegefühl hervorrufen, die intensiver Art sein können und auch den Hals betreffen können (siehe Abschnitt Nebenwirkungen). In Fällen, wo diese Symptome als Anzeichen einer

ischämischen Herzkrankheit gedeutet werden können, darf keine weitere Dosis eingenommen werden und eine entsprechende Untersuchung muss durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Almotriptan Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide verschrieben wird.

Es wird geraten, nach Anwendung von Almotriptan einen zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden bis zur Verabreichung von Ergotamin einzuhalten. Mindestens 24 Stunden sollten nach Verabreichung eines Ergotaminhaltigen Arzneimittels vergehen, bevor Almotriptan verabreicht wird. Obwohl in einer klinischen Studie, in der 12 gesunde Versuchspersonen Almotriptan und Ergotamin oral erhielten, keine additiven vasospastischen Effekte auftraten, sind letztere theoretisch möglich (siehe Abschnitt Gegenanzeigen).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dürfen nicht mehr als eine 12,5 mg-Tablette innerhalb von 24 Stunden einnehmen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberkrankheit, und bei Patienten mit schwerer Leberkrankheit ist die Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt Pharmakokinetische Eigenschaften).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, können Nebenwirkungen häufiger auftreten.

Wie andere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten kann Almotriptan leichte, vorübergehende Blutdruckanstiege hervorrufen, die sich bei älteren Patienten ausgeprägter äußern können.

Übermäßiger Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne kann zu Dauerkopfschmerz führen, der möglicherweise das Absetzen des Arzneimittels erfordert.

Die empfohlene Höchstdosis von Almotriptan darf nicht überschritten werden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Interaktionsstudien wurden mit Monoaminooxidase-A-Hemmern, Betablockern, selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern, Kalziumantagonisten oder Inhibitoren der Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2D6 durchgeführt. Es gibt keine In-vivo-Interaktionsstudien, in denen die Wirkung von Almotriptan auf andere Arzneimittel untersucht worden ist.

Wie bei anderen 5-HT₁-Agonisten kann im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Monoaminooxidase-Hemmern, ein mögliches Risiko des Auftretens eines Serotoninsyndroms aufgrund pharmakodynamischer Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Wie bei anderen 5-HT₁-Agonisten kann im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, ein mögliches Risiko des Auftretens eines Serotoninsyndroms aufgrund pharmakodynamischer Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Mehrfachgabe des Kalziumantagonisten Verapamil, eines Substrats von CYP3A4, bewirkte für Almotriptan eine 20%ige Erhöhung von C_{max} und AUC. Der Anstieg wird nicht als klinisch relevant erachtet. Keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen wurden beobachtet.

Mehrfachgabe von Propranolol veränderte die Pharmakokinetik von Almotriptan nicht. Keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen wurden beobachtet.

Die Fähigkeit von Almotriptan, die wichtigsten CYP-Enzyme in menschlichen Leber-Mikrosomen und menschliche Monoaminooxidase (MAO) zu hemmen, wurde in In-vitro-Studien bewertet; dabei ergab sich, daß keine Veränderung des Metabolismus von Arzneimitteln, die durch CYP- oder MAO-A- und MAO-B-Enzyme metabolisiert werden, durch Almotriptan zu erwarten ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Almotriptan liegen nur sehr begrenzte Daten über schwangere Patientinnen vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt Präklinische Daten zur Sicherheit).

Bei der Anwendung von Almotriptan in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Almotriptan in die Muttermilch bei Menschen vor. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Almotriptan und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Die Verordnung des Arzneimittels ist daher bei stillenden Frauen sorgsam abzuwägen. Das Risiko der Arzneistoffaufnahme für das Kind kann minimiert werden, indem 24 Stunden nach der Behandlung nicht gestillt wird.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Über die Wirkung von Almotriptan auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder die Bedienung von Maschinen liegen keine Studien vor. Da es aber bei Migräneanfällen zu Schläfrigkeit kommen kann, die auch als Nebenwirkung der Behandlung mit Almotriptan beschrieben wurde, ist bei Patienten, die entsprechende Tätigkeiten ausüben, Vorsicht geboten.

Nebenwirkungen

Almogran wurde in klinischen Studien an über 2700 Patienten bis zu 1 Jahr lang untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen im therapeutischen Dosisbereich waren Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit. Keine der Nebenwirkungen hatte eine Inzidenz über 1,5%.

In der folgenden Aufstellung sind nach Systemorganklassen und in absteigender Häufigkeit zusätzliche Nebenwirkungen bei Patienten aufgeführt, die eine oder zwei 12,5-mg-Dosen Almogran innerhalb von 24 Stunden während klinischer Kurz- oder Langzeitstudien erhalten hatten (Inzidenz für Placebo nicht berücksichtigt):

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig (>1/100, <1/10): Schwindel, Somnolenz.

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Parästhesien, Kopfschmerzen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Tinnitus.

Herzkrankungen:

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Herzklopfen.

Sehr selten (<1/10000): Spasmen der Herzkranzgefäße, Myokardinfarkt und Tachykardie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Engegefühl im Hals.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig (>1/100, <1/10): Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Diarrhö,

Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Muskelschmerzen,

Skelettschmerzen.

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig (>1/100, <1/10): Müdigkeit.

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Brustschmerzen, Schwäche.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Als häufigste Nebenwirkung wurde bei Patienten, die 150 mg erhielten (die höchste Dosis, die Patienten verabreicht wurde), Schläfrigkeit berichtet.

Eine Überdosierung ist symptomatisch zu behandeln und die Vitalfunktionen sind aufrechtzuerhalten. Da die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 3,5 Stunden liegt, ist die Überwachung über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden oder während der Dauer der Symptome oder Anzeichen fortzusetzen.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel. Selektiver 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist.

ATC-Code: N02CC.

Wirkungsmechanismus

Almotriptan ist ein selektiver 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoragonist. Diese Rezeptoren vermitteln die Vasokonstriktion bestimmter Hirngefäße, was in Studien an isolierten menschlichen Gewebspräparaten nachgewiesen werden konnte. Almotriptan interagiert außerdem mit dem trigeminovaskulären System und hemmt dabei die Extravasation von Plasmaproteinen aus den Duralgefäßen nach Stimulation der Trigeminusganglien, die ein Merkmal der Neuronenentzündung darstellt und an der Physiopathologie der Migräne beteiligt zu sein scheint. Almotriptan zeigt keine signifikante Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptorsubtypen und keine signifikante Affinität zu adrenergen, Adenosin-, Angiotensin-, Dopamin-, Endothelin- oder Tachykinin-Bindungsstellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirksamkeit von Almotriptan in der akuten Behandlung von Migräneanfällen wurde in vier multizentrischen, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen an über 700 Patienten, die 12,5 mg erhielten, nachgewiesen. Die Schmerzlinderung setzte 30 Minuten nach Verabreichung ein, und nach 2 Stunden sprachen 57 – 70% der Patienten unter Almotriptan und 32 – 42% der Patienten unter Placebo auf die Behandlung an (Nachlassen der Kopfschmerzen von mäßig/schwer auf leicht oder nicht vorhanden). Darüber hinaus linderte Almotriptan die in Zusammenhang mit der Migräne auftretenden Symptome Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Almotriptan weist eine gute Resorption und eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 70% auf. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) treten ca. 1,5 bis 3,0 Stunden nach Verabreichung auf. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Bei gesunden Probanden, die orale Einzeldosen zwischen 5 mg und 200 mg erhielten, waren C_{max} und AUC dosisproportional, was auf ein lineares pharmakokinetisches Verhalten hinweist. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) beträgt bei gesunden Probanden ca. 3,5 h. Es liegen keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Almotriptan vor.

Über 75% der verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, der Rest mit den Fäzes. Ca. 50% der Urin- und Fäzesausscheidung ist unverändertes Almotriptan. Der wichtigste Biotransformationsweg ist über eine durch Monoaminoxidase (MAO-A) vermittelte oxidative Desaminierung zum Indoleessigsäure-Metaboliten. Andere Enzyme, die am Metabolismus von Almotriptan beteiligt sind, sind Cytochrom P450 (3A4- und 2D6-Isoenzyme) und Flavin-Monooxygenase. Keiner der Metaboliten weist eine signifikante pharmakologische Wirkung auf.

Nach Verabreichung einer intravenösen Dosis Almotriptan zeigten gesunde Probanden folgende Durchschnittswerte: Verteilungsvolumen 195 l, Gesamtklearance 40 l/h und Eliminationshalbwertszeit 3,4 h. Die renale Ausscheidung (CL_R) machte ca. zwei Drittel der Gesamtklearance aus, wobei wahrscheinlich auch eine Sekretion über die Nierenkanälchen eine Rolle spielt. CL_R korreliert gut mit der Nierenfunktion bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance: 60 bis 90 ml/Min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance: 30 bis 59 ml/Min) und schwerer (Kreatinin-Clearance: <30ml/Min) Nierenfunktionsstörung. Der Anstieg der mittleren t_{1/2} (bis zu 7 Stunden) ist nur bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung statistisch und klinisch signifikant. Im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen betrug der Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Almotriptan jeweils 9%, 84% und 72% für Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, während der Anstieg der Exposition (AUC) jeweils 23%, 80% und 195% ausmachte. Nach diesen Ergebnissen betrug die Verringerung der Gesamtklearance von Almotriptan jeweils -20%, -40% und -65% für Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung. Wie zu erwarten, war die Gesamtklearance (CL) und die renale Clearance (CL_R) bei gesunden älteren Probanden im Vergleich mit einer jungen Kontrollgruppe verringert, aber ohne klinische Relevanz.

Auf Grundlage der Mechanismen für die Almotriptan-Clearance beim Menschen scheinen ca. 45% der Almotriptan-Elimination auf hepatischer Metabolisierung zu beruhen. Daher wären die Plasmaspiegel von Almotriptan, selbst im

Fall einer vollständigen Blockierung oder Hemmung dieser Clearance-Mechanismen, höchstens um das Zweifache im Vergleich zum Kontrollstatus erhöht, vorausgesetzt, daß die Nierenfunktion (und die renale Clearance von Almotriptan) nicht durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt ist. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist C_{max} zweifach und der AUC-Wert ungefähr dreifach erhöht im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen. Die maximalen Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit ausgeprägter Leberfunktionsstörung würden diese Größenordnungen nicht überschreiten. Daher wurde für Almotriptan keine Pharmakokinetikstudie an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Dosierung und zur Reproduktionstoxizität wurden Nebenwirkungen nur in Dosisbereichen beobachtet, die weit über die Wirkstoffaufnahme beim Menschen hinausgingen.

Almotriptan zeigte in einer Standardversuchsreihe von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsstudien keine mutagene Wirksamkeit, und in Studien an Mäusen und Ratten wurde kein karzinogenes Potential gefunden.

Wie bei anderen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten bindet Almotriptan an Melanin. Jedoch wurden in Verbindung mit dem Arzneimittel keine Nebenwirkungen auf die Augen bei Hunden nach bis zu 1jähriger Behandlung beobachtet.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Sonstige Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium, Natriumstearylfumarat.

Überzug:

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Carnaubawachs.

Drucktinte:

Hypromellose, Propylenglycol, Indigocarmin (E 132).

Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

Schachteln mit Aluminiumfolien-Blistertreifen mit 2, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 oder 18 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Zulassungsinhaber: Laboratorios Almirall, Barcelona,

Spanien.

Zulassungsnummer: 1–23957

Zulassung / Verlängerung:

31. Jänner 2001 / 24. Dezember 2004.

Stand der Information: Juli 2006.

Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 3 ST * (EKO: N) [22.95], 6 ST * (EKO: N) [43.60]