

INFORME ESTÀNDARD

ALMOTRIPTAN

Nom comercial: Almogran [®] , Imignul [®]	Laboratori fabricant: Almirall Prodesfarma, Omega Farmacéutica
Composició: ALMOTRIPTAN 12,5 mg	Forma farmacèutica: comprimits
Avaluació del CANM: Poca o nul·la millora terapèutica	Data de revisió: setembre 2001

INDICACIONS APROVADES:

Tractament dels atacs aguts de migranya amb aura i sense aura. Útil també per als símptomes que s'hi relacionen com són: les nàusees, els vòmits, la fotofòbia i la fonofòbia. Igual que la resta de triptans, no s'ha d'utilitzar en la prevenció de les crisis.

MECANISME D'ACCIÓ:

Agonista dels receptors serotoninèrgics 5-HT_{1B} i 1D. La seva activitat antimigranyosa es basaria en l'estimulació dels receptors 5-HT_{1B} (que produiria una vasoconstricció dels vasos cranials) i dels receptors 5-HT_{1D} (que inhibiria l'alliberació de pèptids amb capacitat proinflamàtoria).

DADES FARMACOCINÈTIQUES:

Bona absorció i biodisponibilitat elevada per via oral (la més alta dels triptans comercialitzats), concentració plasmàtica màxima (c_{màx}) entre 1,5 i 3 hores després de l'administració (t_{màx}), amb una farmacocinètica de tipus lineal (c_{màx} i àrea sota la corba-AUC proporcionals a les dosis administrades), temps de vida mitjana (t_{1/2}) més llarg que el del sumatriptan i més curt que el del naratriptan. Metabolisme hepàtic per processos d'oxidació (a través de la monoaminoxidasa, el citocrom P450 i la flavín monooxigenasa) sense que s'hagi descrit l'existència de metabolits actius. Eliminació predominant per l'orina de forma inalterada (45%) o en forma de metabolits. No hi ha diferències farmacocinètiques en funció del gènere. Rellevància clínica dels avantatges farmacocinètics encara per demostrar^{1, 2, 3, 4, 5}.

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ:

- Es recomana prendre'l acompanyat de líquids tan bon punt comenci l'atac de migranya. Es pot prendre amb o sense aliments.
- La dosi recomanada per a l'adult és d'un comprimit de 12,5 mg, i es pot prendre una segona dosi si els símptomes no es resolen favorablement o reapareixen. Es recomana esperar com a mínim 2 hores entre ambdues preses. La dosi màxima recomanada és de 50 mg/24 hores^{1, 2}.

DADES D'EFICÀCIA:

La majoria d'assaigs clínics amb migranya es realitzen d'acord amb les recomanacions dictades per l'International Headache Society. Es mesura el dolor a les 0,5, 1, 2, 3 i/o 4 hores de l'administració del fàrmac (emprant una escala categòrica que va des del 0 que indica absència de dolor fins al 3 que indica dolor sever). La variable principal de mesura del dolor és el percentatge de pacients amb millora del dolor després de 2 hores de l'administració del fàrmac (reducció de la gravetat de moderada-severa a absent o lleu). També es mesura el grau de discapacitat que produeix la migranya, la millora dels símptomes associats, l'ús de medicació de rescat després de 2 hores i la recurrència del dolor després de 24-48 hores^{3, 4, 6}.

Comparacions amb placebo

S'han trobat 4 assaigs clínics, multicèntrics i controlats amb placebo que inclouen 1.908 pacients tractats amb almotriptan, 721 pacients amb la dosi de 12,5 mg i 386 amb placebo (2 d'ells de recerca de dosis i un de comparatiu també amb sumatriptan).

L'efecte antimigranyós depèn de la dosi (és dosidepenent), i es considera que la dosi mínima eficaç és de 6,25 mg i que a partir de 25 mg ja no s'aconseguia augmentar-ne més l'eficàcia. La disminució del dolor comença després d'uns 30 minuts de l'administració i el percentatge de resposta a les 2 hores del tractament es situa entre el 57-70% per l'almotriptan a dosis de 12,5 mg i entre el 32-42% pel placebo^{1, 3, 5, 6, 7}. El guany terapèutic obtingut amb l'almotriptan 12,5 mg *versus* placebo s'estimà en un 26% (IC 95% 20-32%) en una metaanàlisi (61% respostes amb almotriptan i 35% amb placebo)⁵.

La mateixa anàlisi es repetí en el grup de 386 pacients tractats amb almotriptan 25 mg *versus* 210 tractats amb placebo, i s'estimularen unes diferències del 24% (IC 95% 16-33%) en el percentatge de pacients que responien al tractament^{3, 5 6, 7}.

Quant a la simptomatologia associada a la migranya es detectà una millora dels vòmits a les 2 hores en el 80% de pacients del grup d'almotriptan 12,5 mg *versus* el 60% del grup de placebo. Quant a la fotofòbia la millora a les 2 hores fou del 62% en el grup d'almotriptan 12,5 mg i 39% en el grup de placebo. Quant a la fonofòbia fou del 66% en el grup d'almotriptan i del 29% en el grup de placebo.

La proporció de pacients amb recurrència de la cefalea fou inferior en el grup de l'almotriptan en comparació amb el de placebo (23% *versus* 30%) sense trobar diferències estadísticament significatives^{1, 5, 6, 7}.

Comparacions amb sumatriptan

S'han localitzat dos assaigs comparatius entre almotriptan i sumatriptan.

El primer d'ells és un assaig comparatiu entre almotriptan a dosis de 12,5 mg (184 pacients), almotriptan 25 mg (191 pacients), sumatriptan 100 mg (194 pacients) i placebo (99 pacients)^{1, 3, 4, 5, 6}. En aquest assaig, un 64% de pacients respongueren al sumatriptan a les 2 hores de tractament, un 57% a l'almotriptan a dosis de 12,5 mg, un 57% a l'almotriptan a dosis de 25 mg i un 42% al placebo^{1, 3, 4, 5, 6}. La proporció de pacients sense dolor després de 2 hores de tractament fou del 28% per l'almotriptan 12,5 mg, 35% per l'almotriptan 25 mg, 34% pel sumatriptan i 15% pel placebo^{1, 3, 4, 5, 6}. No es detectaren diferències rellevants en el percentatge de pacients amb recurrència del dolor després de 24 hores en aquells que inicialment tenien una cefalea moderada però sí que es detectaren menys recurrències en el grup d'almotriptan 12,5 mg per als pacients que patien cefalees severes (9% almotriptan 12,5 mg *versus* 16% almotriptan 25 mg, 29% sumatriptan i 27% placebo)^{1, 3, 4, 5, 6}. Un 39% de pacients necessitaren medicació de rescat en el grup de l'almotriptan 12,5 mg, un 38% en el d'almotriptan 25 mg, un 32% en el del sumatriptan i un 56% en el grup placebo^{4, 5, 6}. Quant al temps per a l'inici de l'activitat analgèsica, no es detectaren diferències rellevants amb el sumatriptan^{4, 5, 6}.

El segon d'ells és un assaig multicèntric, doble-cec i paral·lel que compara l'almotriptan 12,5 mg (591 pacients) i el sumatriptan 50 mg (582 pacients) via oral, mesurant el grau de satisfacció dels pacients amb el tractament (es fa servir un qüestionari de 6 preguntes i 6 categories per pregunta contestat després de 48 hores de l'administració del fàrmac), l'estat funcional (2 preguntes de 6 categories en relació amb la capacitat de desenvolupar les tasques habituals) i la qualitat de vida relacionada amb la salut dels pacients tractats per una crisi de migranya (emprant el qüestionari de qualitat de vida de la migranya –MQoLQ- contestat després de 24 hores del tractament)⁸. Només es detectaren diferències a favor de l'almotriptan en l'ítem d'efectes indesitjats del qüestionari de satisfacció amb el tractament (mitjana de puntuació de 81,29 -DS 25,46- per

l'almotriptan i de 77,46 –DS 28,58- pel sumatriptan sobre una puntuació de l'ítem de 100), encara que la rellevància clínica de les diferències és qüestionable⁸.

Atès que l'eficàcia de l'almotriptan 25 mg és superior a la de l'almotriptan 12,5 mg, es recomana l'administració d'una segona dosi de 12,5 mg via oral per a aquells que no responguin a la primera (similar al que passa amb la resta de triptans). L'almotriptan s'ha mostrat eficaç tant en les migranyes amb aura com sense aura^{1, 5}.

No es disposa de més estudis comparatius amb sumatriptan, amb altres triptans ni tampoc amb altres tractaments utilitzats de forma habitual en l'atac agut de migranya (analgèsics menors, antiinflamatoris i ergòtics amb o sense antiemètics).

DADES DE SEGURETAT :

- Reaccions adverses:

La incidència global de reaccions adverses en els assaigs clínics ha estat similar a la del placebo (18% en el grup d'almotriptan a dosis de 12,5 mg i 16% en el grup de placebo en els assaigs clínics)^{1, 3, 4, 5}.

Les reaccions adverses més freqüents han estat (en més de l'1% dels tractats): cefalea (2,8%), mareig (2,7%), nàusees (2,4%), vòmits (2,5%), fatiga (1,9%), parestèsies (2,2%), somnolència (1,6%) i dolor ossi i toràcic (entre un 1 i un 2,5%)^{1, 3, 4, 5}.

En un assaig clínic obert en el qual es tractaren més de 13.000 atacs de migranya amb la dosi de 12,5 mg, la incidència d'esdeveniments adversos per atac fou inferior a l'1% i la incidència de retirades per esdeveniments adversos relacionats amb l'almotriptan del 0,8%. En aquest estudi es detectaren dos síndromes coronaris, 2 bloqueigs atrioventriculars (relacionats amb el fàrmac), 15 palpitations, 1 taquicàrdia i 12 pacients amb 31 episodis de dolor toràcic (incidència estimada del 0,1% amb la dosi d'almotriptan de 12,5 mg i de l'1,8% amb la dosi de 25 mg). Els esdeveniments adversos foren més freqüents en els primers atacs. La incidència de dolor toràcic (per atac de migranya) oscil·là entre el 0,1% en els assaigs clínics controlats i el 0,2% de l'estudi obert. No s'evidencià taquifilàxia després d'un any de tractament en el grup de pacients que completaren el seguiment (480-63%)^{1, 3, 4, 5}.

No sembla que hi hagi diferències pel que fa a la incidència i al tipus de reaccions adverses en comparació amb la resta de triptans, tot i que la informació de què disposem és limitada^{1, 3, 4, 5}.

En cas de sobredosi (dosis iguals o superiors a 150 mg p.o.) s'ha descrit somnolència^{1, 3, 4, 5}.

- Contraindicacions i precaucions: en general, les mateixes que per la resta de triptans

CONTRAINDICACIONS:

1. Hipersensibilitat als triptans o bé a algun dels excipients.
2. Antecedents de cardiopatia isquèmica (infart de miocardi, angina de pit, isquèmia silent documentada electrocardiogràficament, angor tipus Prinzmetal).
3. Antecedents d'hipertensió arterial no controlada.
4. Antecedents de malaltia vascular perifèrica o malaltia cerebrovascular¹.

PRECAUCIONS:

1. Evitar-ne la utilització en pacients amb migranya hemiplègica o basilar¹.

- Interaccions amb aliments i/o medicaments:

1. No està descrita la interacció amb aliments.
2. Evitar la utilització concomitant amb liti.
3. Evitar la utilització concomitant amb altres agonistes dels receptors serotoninèrgics de tipus 5-HT_{1B/1D} les 12 hores posteriors a l'administració d'almotriptan (ergòtics i altres triptans).

4. No s'han documentat interaccions clínicament rellevants amb inhibidors de la monoaminoxidasa (moclobemida), bloquejadors beta-adrenèrgics (propranolol), inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (fluoxetina), ergòtics (ergotamina) ni bloquejadors dels canals del calci (verapamil). La moclobemida pot augmentar les concentracions plasmàtiques de l'almotriptan en un 37%.

Encara que no s'han descrit casos de síndromes serotoninèrgiques amb la utilització de triptans, es recomana precaució a l'hora d'administrar-los amb altres fàrmacs agonistes de la serotonina o bé inhibidors de la recaptació de serotonina^{1, 9}.

- Utilització en grups especials

- ✓ Embaràs: no hi ha informació, per tant no se'n pot recomanar la utilització. En animals s'ha objectivat que és letal per a l'embrió o n'endarrereix el creixement.
- ✓ Mares lactants: no hi ha informació, per tant no se'n pot recomanar la utilització.
- ✓ Nens: no s'ha avaluat en nens. Per tant, no se'n pot recomanar la utilització.
- ✓ Ancians: no cal ajustar la dosi en ancians. S'ha observat una reducció del *clearance* renal en gent gran.
- ✓ Pacients amb insuficiència renal: en insuficiències renals lleugeres o moderades no s'ha de prendre cap precaució especial. En insuficiències renals severes (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), es recomana no ultrapassar els 12,5 mg/dia ja que s'ha vist un allargament del temps de semivida d'eliminació (s'arriba a doblar).
- ✓ Pacients amb insuficiència hepàtica: no hi ha informació^{1, 5}.

ANÀLISI COMPARATIVA:

Els nous triptans han tingut com a objectiu millorar l'eficàcia i seguretat del sumatriptan i també:

a) augmentar la liposolubilitat i, d'aquesta manera, augmentar la velocitat d'absorció, la biodisponibilitat per via oral i la penetració al Sistema Nerviós Central.

b) allargar el temps de vida mitjana i així, intentar reduir la incidència de recurrències de la cefalea.

c) augmentar el percentatge de pacients que responen al fàrmac: aproximadament un 25% de pacients no respondrien al sumatriptan i, tot i que s'ha apuntat que l'eficàcia del fàrmac tindria un sostre, no se'n coneix bé la causa.

d) millorar la seguretat: reduir la incidència de dolor toràcic i minimitzar el potencial addictiu i les cefalees de rebot per abús d'analgèsics, ergòtics i/o triptans².

L'anàlisi comparatiu d'eficàcia i seguretat el farem sobretot amb la resta de triptans però també amb altres tractaments d'elecció en la fase aguda de la migranya (analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals-AINE).

En la taula següent es presenten els trets farmacocinètics més importants dels triptans comercialitzats. La rellevància clínica d'aquestes diferències farmacocinètiques està encara per demostrar.

FARMACOCINÈTICA COMPARADA AMB ALTRES TRIPTANS VIA ORAL(taula)

PARAMETRE	Sumatriptan 100 mg	Almotriptan 12,5 mg	Naratriptan 2,5 mg	Rizatriptan 10 mg	Zolmitriptan 2,5 mg
Cmàx (ng/ml)	54-78,4	49,5	7,8-14,4	20	1,3-4
Tmàx (h)	1,5-2,3	1,4-3,8	0,8-4,1	1-3	0,5-6
Biodisponibilitat (%)	14	70-80	63-74	40-45	40-45
Tvm (h)	2	3,1-3,6	4,5-6,6	1,8-3	1,5-3
Unió proteïnes (%)	14-21	?	28-31	14	25
Via metabòlica	MAO-A	Cito P450, MAO-A	Cito-P450	MAO-A	Cito-P450, MAO-A
Volum distribució (L/kg)	2,4-3,3	2,5	2,4-2,9	1,3-2,5	7-8
Liposolubilitat	Baixa	?	Alta	Alta	Alta

*Taula adaptada de Deleu⁴, Dossier laboratori⁵ i Tfelt⁶

- EFICÀCIA

L'almotriptan a dosis de 12,5 mg via oral ha demostrat ser superior al placebo per millorar el dolor de la migranya. Només en un assaig ha estat comparat l'almotriptan a dosis de 12,5-25 mg de forma directa amb el sumatriptan via oral a dosis de 100 mg suggerint resultats similars. No s'ha pogut saber quants pacients en el grup de l'almotriptan havien estat tractats amb dosis de 12,5 mg i quants amb dosis màximes. Falten més estudis on es compari l'almotriptan amb el sumatriptan, altres triptans i altres analgèsics i/o AINE.

Conclusió: eficàcia similar a la del sumatriptan. Manca d'informació amb altres triptans i/o analgèsics i AINE.

- SEGURETAT

Tot i que la informació quant a la seguretat és limitada, no sembla haver-hi grans diferències ni en la incidència ni en el tipus d'efectes indesitjats entre l'almotriptan i la resta de triptans. Les qüestions claus a debat, quant a la seguretat, es trobarien en la incidència de dolor toràcic (i específicament en la incidència de cardiopatia isquèmica) i en el possible risc tant d'addicció com de cefalea de rebot acompanyant al potencial addictiu d'aquests productes.

Fins a un 4% dels pacients inclosos en els assaigs clínics (*versus* un 1-3% de tractats amb placebo) i fins a un 15% de pacients supervisats en la pràctica clínica habitual i tractats amb triptans poden tenir símptomes toràcics de diversa etiologia: pesadesa, sensació d'opressió i/o dolor al pit, el coll o la gola. El dolor toràcic isquèmic és molt infreqüent en pacients sense antecedents d'aquest tipus, però sí que s'han descrit casos aïllats d'isquèmia miocàrdica (angor i infarts) en pacients amb antecedents. No s'han pogut demostrar diferències rellevants en la incidència de dolor toràcic entre els diferents triptans comercialitzats. La informació de què disposem pel que fa l'almotriptan és encara menor.

No tenim informació quant al possible potencial addictiu del producte ni del risc de cefalea de rebot per la utilització a llarg termini.

Conclusió: no presenta avantatges rellevants enfront el sumatriptan ni enfront els altres triptans.

- PAUTA

Les pautes d'administració dels diferents triptans són similars. Per tant, no constitueix un criteri a l'hora d'optar per un tractament o un altre.

Conclusió: pauta similar a la de la resta de triptans.

- COST

PRINCIPI ACTIU Dosi usual inicial (Dosi màxima/dia)	P.V.P envàs
Paracetamol 500 mg-1g (4 g)	278
Paracetamol 500 mg-1g+metoclopramida 10 mg	680
AAS 500-1g (4 g)	209
AAS 500-1g (4 g)+metoclopramida 10 mg	612
Ibuprofèn 400-600 mg (2.400 mg)	822
Ibuprofèn 400-600 mg (2.400 mg)+metoclopramida 10 mg	1.225
Naproxèn 500 mg (1.000 mg)	1.275*
Naproxèn 500 mg (1.000 mg)+metoclopramida 10 mg	1.678*
Ergotamina 1mg+cafeïna 100 mg 2 comp (6 comp)	183
Ergotamina 1mg+cafeïna 100 mg 2 comp (6 comp)+ metoclopramida 10 mg	586
Dihidroergotamina 2-4 mg (2,5-5 mg si retard)	344
Dihidroergotamina+metoclopramida 10 mg	747
Sumatriptan 50-100 mg (300 mg)	4.475
Naratriptan 2,5-5 mg (5 mg)	3.877
Rizatriptan 10-20 mg (20 mg)	2.701
Zolmitriptan 2,5-5 mg (10 mg)	3.370
Almotriptan 12,5-25 mg (25 mg)	5.897

*A partir del preu de referència

Conclusió: cost molt superior al d'altres alternatives terapèutiques.

DICTAMEN:

Poca o nul·la millora terapèutica.

Continuar utilitzant el tractament d'elecció per la seva similitud en termes d'eficàcia i seguretat i menor cost respecte al nou medicament.

• BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica del producte. Almirall, desembre 1999.
2. Pascual J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la migraña. Neurologia 1999;14 (suppl):26-35.
3. Palacios JM, Rabasseda J, Castañer . Almotriptan. Drugs of the future 1999;24:37-74.
4. Deleu D, Hanssens Y. Current and Emerging Second-Generation Triptans in Acute Migraine Therapy: A Comparative Review. J Clin Pharmacol 2000;40:687-700.
5. Dossier proporcionat pel laboratori fabricant (Almirall) on hi consta tota la informació referent al producte (preclínica i clínica) fins al febrer de 2001.

6. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine. A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-87.
7. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Docekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2000;20(6):588-96.
8. Colman SS, Brod MI, Krishnamurthy A, Rowland CR, Jirgens KJ, Gomez-Mancilla B. Treatment satisfaction, Functional Status, and Health-Related Quality of Life of Migraine Patients Treated with Almotriptan or Sumatriptan. *Clin Ther* 2001;23:127-45.
9. Fleishaker JC, Sisson TA, Carel BJ, Azie NE. Pharmacokinetic interaction between verapamil and almotriptan. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:498-503.