

1. LEGEMIDLETS NAVN

Almotriptan Orifarm 12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder almotriptanmalat tilsvarende 12,5 mg almotriptan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett.

Tablettstørrelse: ca. 6 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt behandling av hodepinefasen av migreneanfall med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Almotriptan Orifarm bør tas med væske så fort som mulig etter utbrudd av migrenerelatert hodepine, men er også effektiv når den tas i en senere fase.

Almotriptan bør ikke brukes som migreneprofylakse.

Voksne (18-65 år)

Anbefalt dose er én tablett som inneholder 12,5 mg almotriptan. Det kan gis ytterligere en dose dersom symptomene dukker opp igjen innen 24 timer. Det må gå minst to timer mellom de to dosene.

Det er ikke undersøkt i kliniske studier om en andre dose vil gi bedre effekt ved det samme migreneanfallet dersom effekt av første dose uteblir. Hvis en pasient ikke responderer på første dose, skal det derfor ikke tas en ny dose for samme anfall.

Anbefalt maksimaldose er to tabletter per døgn.

Eldre (over 65 år)

Det er ikke nødvendig med justering av dosen for eldre. Sikkerhet og effekt av almotriptan hos pasienter over 65 år har ikke vært systematisk evaluert.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med justering av dosen for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør ikke ta mer enn én tablett på 12,5 mg per døgn.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data om bruk av almotriptan hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (jfr. pkt. 4.3 Kontraindikasjoner og 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (under 18 år)

Det foreligger ingen data om bruk av almotriptan hos barn og ungdom, og bruk i denne aldersgruppen kan derfor ikke anbefales.

Administrasjonsmåte

For oral bruk.

Almotriptan Orifarm bør tas med væske. Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Som med andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, bør ikke almotriptan brukes av pasienter med anamnese, symptomer eller tegn på ischemisk hjertesykdom (hjerteinfarkt, angina pectoris, dokumentert stum ischemi, Prinzmetals angina) eller alvorlig hypertensjon og ubehandlet mild eller moderat hypertensjon.

Pasienter med tidligere cerebrovaskulær episode eller forbigående ischemisk anfall (TIA). Perifer vaskulær sykdom.

Samtidig behandling med ergotamin, ergotamin derivater (inkludert metysergid) og andre 5-HT_{1B/1D}-agonister er kontraindisert.

Pasienter med alvorlig leversvikt (jf. pkt. 4.2. Dosering og administrasjonsmåte).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Almotriptan bør bare brukes når en klar diagnose på migrene foreligger. Det bør ikke brukes for å behandle basilær, hemiplegisk eller oftalmoplegisk migrene.

Som med andre behandlinger av akutt migrene, bør eventuelt andre alvorlige nevrologiske tilstander utelukkes før behandling av hodepine hos pasienter som ikke tidligere er diagnostisert som migrenepasienter og hos migrenepasienter som har atypiske symptomer. Cerebrovaskulære hendelser er rapportert hos pasienter behandlet med 5-HT_{1B/1D} agonister. Man skal være klar over at migrenepasienter kan være spesielt utsatt for cerebrovaskulære hendelser (f.eks. cerebrovaskulær skade, transitorisk iskemisk anfall).

I svært sjeldne tilfeller, som med andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, er koronar vasospasme og hjerteinfarkt rapportert. Derfor bør ikke almotriptan gis til pasienter som kan ha en udiagnostisert koronar lidelse uten forutgående evaluering av mulig underliggende hjerte-karsykdom. Slike pasienter omfatter postmenopausale kvinner, menn over 40 og pasienter med andre risikofaktorer for koronare sykdommer, som for eksempel ubehandlet hypertensjon, hyperkolesterolemi, fedme, diabetes, røyking, eller klar familieanamnese med hjerte-karsykdom. Disse evalueringene vil ikke identifisere enhver pasient som har hjertesykdom og i svært sjeldne tilfeller har alvorlige hjerteproblemer oppstått hos pasienter uten underliggende hjertesykdom når 5-HT₁ agonister har vært administrert.

Etter administrasjon kan almotriptan assosieres med forbigående symptomer som brystsmerte og kvelningsfølelse (se pkt. 4.8 Bivirkninger). Hvis slike symptomer mistenkes å indikere ischemisk hjertesykdom skal det ikke tas ytterligere doser og en grundig evaluering bør gjennomføres.

Forsiktighet bør utvises når almotriptan foreskrives til pasienter med kjent overfølsomhet overfor sulfonamider.

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) har vært rapportert etter samtidig bruk av triptaner og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI). Disse reaksjonene kan være alvorlige. Dersom samtidig bruk av almotriptan og SSRI eller SNRI er klinisk indisert, anbefales god oppfølging av pasienten spesielt i begynnelsen av behandlingen og ved økning i dosen, eller ved tillegg av annen serotonerg medisin (se pkt. 4.5).

Det anbefales å vente minst 6 timer etter inntak av almotriptan før administrering av ergotamin. Det bør gå minst ett døgn fra administrering av et ergotaminholdig preparat før almotriptan gis. Selv om ytterligere vasospastisk effekt ikke ble observert i en klinisk studie der 12 friske forsøkspersoner fikk oral almotriptan og ergotamin, er slike additive effekter teoretisk mulig (se pkt. 4.3. Kontraindikasjoner).

Pasienter med alvorlig nyresvikt bør ikke ta mer enn en 12,5 mg tablett per døgn.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med mild til moderat leversykdom og behandling er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversykdom (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Bivirkninger kan opptre hyppigere ved samtidig bruk av almotriptan og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Som ved andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, kan almotriptan gi en mild, forbigående økning av blodtrykket, noe som kan være mer uttalt hos eldre.

MOH – medication-overuse-headache

Langvarig inntak av ethvert smertestillende legemiddel til bruk mot hodepine, kan medføre en forverring av hodepinen (MOH – medication-overuse-headache). Dersom denne situasjonen oppstår eller mistenkes, bør lege kontaktes og behandling seponeres. Ved overforbruk av smertestillende bør diagnosen MOH mistenkes dersom pasienten har daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig inntak av smertestillende tabletter for hodepine.

Anbefalt maksimaldose av almotriptan bør ikke overskrides.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er gjennomført med monoaminoksidase A hemmere, betablokkere, selektive serotonin reopptakshemmere, kalsiumkanalblokkere eller hemmere av Cytokrom P450 isoenzymene 3A4 og 2D6. Det er ingen *in vivo* interaksjonsstudier der effekt av almotriptan på andre legemidler er målt.

Som for andre 5-HT₁ agonister er det en potensiell mulighet for serotonergt syndrom på grunn av farmakodynamisk interaksjon ved samtidig behandling med MAO-hemmere. Det har vært rapportert om pasienter med symptomer på serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter samtidig bruk av selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) og triptaner (se pkt. 4.4).

Gjentatt dosering med kalsiumkanalblokker verapamil, et substrat av CYP3A4, resulterte i en 20% økning av C_{max} og AUC for almotriptan. Økningen er ikke betraktet som klinisk relevant. Ingen kliniske signifikante interaksjoner ble observert.

Gjentatt dosering med propranolol endret ikke farmakokinetikken til almotriptan. Ingen klinisk signifikante interaksjoner ble observert.

In vitro studier utført for å evaluere almotriptans evne til å hemme de viktigste CYP enzymer i humane levermikrosomer og human monoaminoksidase (MAO), viste at almotriptan ikke forventes å endre metabolismen av legemidler som metaboliseres av CYP eller MAO-A og MAO-B enzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For almotriptan foreligger svært begrenset data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Forsiktighet må utvises ved forskrivning av almotriptan til gravide kvinner.

Amming

Det foreligger ingen data om overgang av almotriptan i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter har vist at almotriptan og/eller dets metabolitter går over i morsmelk.

Det bør derfor utvises forsiktighet ved forskrivning under amming. Eksponering av spedbarnet kan minimaliseres ved å unngå amming et døgn etter dosering med almotriptan.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ingen studier av almotriptans innvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Fordi søvnighet kan forekomme ved migreneanfall og har vært rapportert som bivirkning ved behandling med almotriptan, anbefales det å være forsiktig når det gjelder pasienter som utfører fagarbeid.

4.8 Bivirkninger

Almotriptan ble evaluert hos mer enn 2700 pasienter i opptil ett år i kliniske studier. De vanligste bivirkningene ved terapeutisk dose var svimmelhet, søvnighet, kvalme, oppkast og fatigue. Ingen av bivirkningene hadde en insidens over 1,5%.

Følgende bivirkninger har blitt evaluert i kliniske studier og/eller rapportert etter markedsføring. De har blitt opplistet med synkende frekvens i organklasser. Bivirkningsfrekvenser er inndelt på følgende måte: Svært vanlige (>1/10) vanlige (>1/100 <1/10) mindre vanlige (>1/1000 <1/100) sjeldne (>1/10 000 <1/1000) svært sjeldne (<1/10 000) ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Systemorganklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert angioødem), anafylaktiske reaksjoner
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Søvnighet	Parestesier Hodepine		Anfall
Øyesykdommer				Synshemming* Tåkesyn*
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Koronar vasospasme Hjerteinfarkt Takykardi	
Sykdommer i		Innsnevring av		

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		luftveiene		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Diaré Dyspepsi Munntørhet		Intestinal iskemi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi Skjelettsmerter		
Generelle lidelser	Fatigue	Brystsmerter Asteni		

* Synsforstyrrelser kan imidlertid også oppstå under migreaneanfall generelt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den hyppigst rapporterte bivirkningen hos pasienter som fikk 150 mg (den høyeste dosen som er gitt til pasienter), var søvnighet.

Overdose bør behandles symptomatisk, og vitale funksjoner opprettholdes. Fordi halveringstiden er ca. 3,5 timer, bør overvåking fortsette i minst 12 timer eller så lenge symptomer eller tegn vedvarer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Migrenemiddel. Selektiv 5-HT₁ reseptoragonist. ATC-kode: N02C C05.

Virkningsmekanisme

Almotriptan er en selektiv 5-HT_{1B} og 5-HT_{1D} reseptoragonist. Disse reseptorene medierer vasokonstriksjon av visse intrakranielle kar, som vist i studier som anvendte isolerte humane vevspreparater. Almotriptan interagerer med det trigeminovaskulære systemet, og hemmer utsivning av plasmaproteiner fra durale kar som følge av stimulering av trigeminale ganglier, som er et trekk ved nevroninflammasjon som synes å være involvert i patofysiologien ved migrene. Almotriptan har ingen signifikant effekt på andre 5-HT reseptorsubtyper og ingen signifikant affinitet for adrenerge, adenosin, angiotensin, dopamine, endoteliale eller tachykinine bindingssteder.

Farmakodynamiske effekter

Effekten av almotriptan ved akutt behandling av migreaneanfall ble vist i fire multisenter, placebokontrollerte kliniske studier som omfattet over 700 pasienter som fikk 12,5 mg. Smertereduksjonen startet 30 minutter etter inntak, og responsprosenten (reduksjon av hodepine fra moderat /alvorlig til lett / fraværende) etter 2 timer var 57-70% med almotriptan og 32-42% etter placebo. I tillegg lindret almotriptan kvalme, fotofobi og fonofobi forbundet med migreaneanfall.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Almotriptan absorberes godt, med en oral biologisk tilgjengelighet på rundt 70%. Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) forekommer rundt 1,5 til 3,0 timer etter inntak. Hastigheten og omfanget av absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig matinntak. Hos friske personer som fikk enkeltdoser oralt på mellom 5 mg og 200 mg, var C_{max} og AUC proporsjonal med dosen, noe som

indikerer lineær farmakokinetisk profil. Halveringstiden ($t_{1/2}$) er ca. 3,5 timer hos friske personer. Det er ingen tegn på kjønnsrelaterte effekter på farmakokinetikken av almotriptan.

Mer enn 75 % av dosen elimineres i urin, og resten i faeces. Ca. 50% av almotriptan utskilles uforandret i urin eller faeces. Den viktigste biotransformasjonsveien er via monoaminoksidase (MAO-A) mediert oksidativ deaminering til indoleddiksyremetabolitten. Cytokrom P450 (3A4 og 2D6 isozymer) og flavin monooxygenase er andre enzymer som inngår i metabolismen av almotriptan. Ingen av metabolittene er signifikant farmakologisk aktive.

Etter en intravenøs dose med almotriptan gitt til friske frivillige var gjennomsnittsverdien for distribusjonsvolum, total clearance og halveringstid henholdsvis 195 l, 40 l/t og 3,4 timer. Renal clearance (CL_R) sto for rundt to tredeler av total clearance, og renal tubulær sekresjon er trolig også involvert. CL_R korrelerer bra med nyrefunksjonen hos pasienter med mild (kreatininclearance: 60-90 ml/min), moderat (kreatininclearance: 30-59 ml/min) og sterkt (kreatininclearance: < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Økningen av gjennomsnittlig $t_{1/2}$ (opptil 7 timer) er statistisk og klinisk signifikant kun når det gjelder pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med friske forsøkspersoner, var økningen av den maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}) for almotriptan henholdsvis 9%, 84% og 72% for pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, mens økningen av eksponering (AUC) var henholdsvis 23%, 80% og 195%. I følge disse resultatene, var reduksjonen av total clearance for almotriptan 20%, 40% og 65% for henholdsvis pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Som forventet ble total (CL) og renal (CL_R) clearance redusert, men var uten klinisk relevans for friske eldre frivillige sammenlignet med en ung kontrollgruppe.

Basert på mekanismene av almotriptans clearance i menneske, synes ca 45% av almotriptans eliminering å skje via metabolisme i lever. Selv om disse clearance mekanismene var totalt blokkert eller ødelagt, vil plasmakonsentrasjonen av almotriptan øke til maksimum det dobbelte av øvre normalområde, forutsatt at nyrefunksjonen (og almotriptan renal clearance), ikke var endret ved nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, vil C_{max} være økt til det dobbelte, og AUC til omtrent det tredobbelte i forhold til friske forsøkspersoner. Den maksimale endringen i farmakokinetiske parametre hos pasienter med betydelig nedsatt leverfunksjon, vil ikke overskride disse rammene. På grunn av dette er ingen farmakokinetiske studier med almotriptan på pasienter med nedsatt leverfunksjon utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I farmakologiske sikkerhetsstudier som toksisitet ved gjentatte doser og reproduksjons-toksisitets studier, ble bivirkninger observert kun ved eksponering høyt over maksimum eksponering hos menneske.

Almotriptan viste ingen mutagen aktivitet i et standard batteri av *in vitro* og *in vivo* gentoksisitets studier, og ikke noe karsinogent potensiale ble avslørt i studier utført på mus og rotter.

Som med andre 5-HT_{1B/1D} reseptoragonister, binder almotriptan til melanin. Det har imidlertid ikke vært observert synsproblemer i forbindelse med legemidlet i hunder etter behandling i opptil ett år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Mannitol (E 421)

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Natriumstearylfulmarat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol

Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

48 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumsblistre (OPA/ Alu/PVC laminat)

Pakningsstørrelser: 2, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 eller 18 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11259

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.08.2017

Dato for siste fornyelser: 06.07.2022

10. OPPDATERINGSDATO

24.11.2021