

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orstanorm 2,5 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dihydroergotamiinimesilaatti 2,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

#### Valmisteen kuvaus

Tabletti on valkeahko ja pyöreä. Toisella puolella on jakouurre ja merkintä ZI.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen ja sekundaarinen ortostaattinen hypotensio sekä näihin liittyvät liitännäisoiireet kuten heitehuimaus ja väsymys.

Toistuvien ennakko-oireisten (aurallisten) tai ennakko-oireettomien migreenikohtausten esto.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Ortostaattisen hypotension hoito

Alkuhoito 1 tabletti aamuisin ja 2 tablettia iltaisin 2 viikon ajan, sen jälkeen 2 tablettia iltaisin 4 - 6 viikon ajan.

##### Toistuvien migreenikohtausten ehkäiseminen

1 tabletti 1 – 2 kertaa vuorokaudessa.

Alle 12-vuotiaat lapset: 1/3 - 2/3 aikuisten annoksesta iän mukaan.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys torajyväalkaloideille tai jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle (ks. kohta 6.1 Apuaineet)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys)
- Vasospastisille reaktioille altistavat tilat: sepelvaltimotauti (erityisesti epävakaa tai vasospastinen angina pectoris), septiset tilat, sokki, obliteroiva verisuonitauti; huonosti hallinnassa oleva hypertonia
- Temporaaliarteriitti
- Perheellinen hemipleginen migreeni tai basilaarinen migreeni
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Samanaikainen hoito CYP3A-inhibiittoreilla kuten makrolidiantibiooteilla, HIV-proteasin estäjillä, käänteiskopioijaentsyymien estäjillä tai atsolijohdosten ryhmään kuuluvilla antifungaalisilla lääkeaineilla (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)

- Samanaikainen hoito verisuonia supistavilla lääkeaineilla (mukaan lukien torajyväalkaloidit, sumatriptaani ja muut 5-hydroksitryptamiini<sub>1</sub> (5-HT<sub>1</sub>) –reseptoriagonistit) (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)
- Lääkehoidon yhteydessä ilmenneet tai muutoin todetut fibroottiset ja tulehdukselliset sairaustilat kuten esimerkiksi retroperitoneaali- tai keuhkofibroosi (ks. 4.8 Haittavaikutukset)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Orstanormia potilaille, joilla on vaikea munuaissairaus ja jotka eivät saa dialyysihoitoa. Tällaisissa tapauksissa annosta on pienennettävä.

Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, erityisesti kolestaattisia potilaita, tulee asianmukaisesti tarkkailla.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A (CYP3A) –inhibiittoreiden, kuten makrolidiantibioottien (esim. erytromysiini, troleandomysiini tai klaritromysiini), HIV-proteaasin estäjien tai käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, delavirdiini), tai atsolijohdosten ryhmään kuuluvien antifungaalisten lääkeaineiden (ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli) samanaikaista käyttöä Orstanormin kanssa on vältettävä. Nämä lääkeaineet saattavat suurentaa dihydroergotamiinin pitoisuutta plasmassa ja siten aiheuttaa toksisia vaikutuksia (verisuonispasmit sekä raajojen ja muiden kudosten iskemiat). Dihydroergotamiinin on myös osoitettu olevan CYP3A-entsyymien inhibiittori, jolloin dihydroergotamiini voi estää CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden aineenvaihduntaa.

Orstanormin ja verisuonia supistavien lääkeaineiden, kuten torajyväalkaloidien, sumatriptaanin ja muiden 5HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistien ja nikotiinin (esim. runsas tupakointi) samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä seurauksena saattaa olla liiallinen verisuonten supistuminen (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Vaikka beetasalpaajien (esim. propranololi) ja Orstanormin yhdistelmähoito on yleensä hyvin siedetty, varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on heikentynyt ääreisverenkierto.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Orstanormia ei saa käyttää raskauden aikana sen mahdollisen teratogeenisyyden ja sikiön hapensaantia heikentävän vaikutuksen vuoksi. Orstanormilla on oksitosiinin kaltaisia ja vasokonstriktiivisia vaikutuksia kohtuun, istukkaan ja napanuoraan.

Orstanorm erittyy äidinmaitoon ja aiheuttaa imeväiselle merkittäviä haittavaikutuksia, joten sen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääke voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja erityistä tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Lääkitystä aloitettaessa tulisi pidättäytyä moottoriajoneuvon kuljettamisesta ja vaarallisten koneiden käyttämisestä, kunnes lääkkeen yksilölliset vaikutukset ovat selvinneet.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Pahoinvointia ja oksentelua (jotka eivät liity migreeniin) saattaa toisinaan esiintyä. Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat yliherkkyysoireet (kuten ihottuma, kasvojen turvotus, nokkosihottuma ja hengenahdistus), verenpaineen nousu, heitehuimaus, vatsakipu ja ripuli. Anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Parenteraalisen hoidon seurauksena on raportoitu sormien ja varpaiden parestesiaa (esim. puutumista ja pistelyä), sydänlihaskemialia ja muutamia sydäninfarktitaapauksia. Tällaiset vaikutukset ovat peroraalisen hoidon aikana erittäin harvinaisia. Vaskulaarisia spasmeja, varsinkin alaraajoissa, saattaa joskus esiintyä. Jos vaskulaaristen spasmien merkkejä havaitaan, on Orstanorm-hoito lopetettava ja aloitettava hoito perifeerisellä vasodilataattorilla (ks. kohta 4.9 Yliannostus).

Muutamilla potilailla, jotka ovat käyttäneet dihydroergotamiinia jatkuvasti monen vuoden ajan, on havaittu fibroottisten muutosten kehittymistä varsinkin keuhkopussissa ja retroperitoneaalisessa tilassa. Sydänläppien fibroottisia muutoksia on havaittu yksittäisiä tapauksia.

Lihasspasmeja, perifeerista iskemiaa ja kuoliota on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

#### 4.9 Yliannostus

**Oireet:** Pahoinvointi, oksentelu, päänsärky, takykardia, huimaus, vasospasmin perifeeriset merkit ja oireet (esim. raajojen puutuminen, pistely, särky, perifeerinen iskemia, ja kuolio) ja kooma.

**Hoito:** Jos kysymyksessä on suun kautta otettu lääke, suositetaan lääkehiilen antamista. Jos lääkkeen ottamisesta on kulunut vain hyvin vähän aikaa, voidaan harkita mahanhuuhtelua. Oireenmukaista hoitoa, johon kuuluu kardiovaskulaarisen ja respiratorisen systeemin tarkkailu.

Mikäli esiintyy vakavia vasospastisia reaktioita, suositetaan perifeerisen vasodilataattorin, kuten nitroprussidin, fentolamiinin tai dihydralatsiinin antamista laskimoon, kyseisen alueen paikallista lämmittämistä ja hoitoa kudosaaurioiden estämiseksi. Jos kyseessä on sepelvaltimon konstriktio tulisi aloittaa esim. nitroglyseriinihoitoa.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Migreenilääkkeet. ATC-koodi NO2CA01

Dihydroergotamiinilla on kohtalainen tai voimakas affiniteetti serotoniinireseptorien eri alatyyppeihin sekä  $\alpha_1$ - ja  $\alpha_2$ -adrenoseptoreihin ja dopamiini- $D_2$ -reseptoreihin. Sillä on erityisen voimakas agonistivaikutus 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoriin, jonka arvellaan olevan sen migreeniä lievittävän tehon perustana, kuten triptaanien kohdalla. Agonistivaikutus vähentää 5-HT-neuronien aktiivisuutta ja vaikuttaa näin kallon verisuoniin ja/tai estää neurogeenisen tulehdusreaktion ja siitä johtuvan nosiseptorien stimulaation. Dihydroergotamiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta. Verrattaessa ergotamiiniin *in vitro* dihydroergotamiini salpaa voimakkaammin  $\alpha$ -adrenoseptoreita. Sen sijaan systeemistä vasokonstriktiota aiheuttava vaikutus, joka välittyy 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorin kautta, on heikompi.

Migreenin estohoidossa pitkäaikainen peroraalinen hoito johtaa ekstrakraniaalisten verisuonien tonuksen stabiloitumiseen.

Ortostaattisessa hypotoniassa Orstanorm vaikuttaa supistamalla selektiivisesti kapasitanssisuonia ilman merkitsevää vaikutusta resistanssisuoniin. Tämä laskimotonuksen suureneminen johtaa veren uudelleen jakaantumiseen ja estää siten veren liiallista kertymistä alaraajojen laskimoihin.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

Orstanormia suun kautta annettaessa sen imeytyminen on noin 30 %. Imeytyminen on nopea (puoliintumisaika 10 - 20 min), ja suurimmat pitoisuudet plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua. Aineen ensikierron metabolia maksassa on 97 %. Muuttumattoman aineen biologinen hyötyosuus on noin 1 %. Kuitenkin dihydroergotamiinin päämetaboliitin, 8'-hydroksidihydroergotamiinin, osuus on 5

- 7 % käytetystä peroraalisesta annoksesta, ja sillä on ihmisessä sama vaikutus kuin lähtöaineella. Kokonaishyötyosuus (lähtöaine + aktiiviset metaboliitit) on tämän johdosta 6 - 8 prosentin luokkaa.

Dihydroergotamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on 93 %. Sen näennäinen jakautumistilavuus on noin 30 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 1,5 l/min, mikä pääasiallisesti heijastaa maksan puhdistumaa. Eliminaatio plasmasta on kaksivaiheinen:  $\alpha$ -vaihe kestää 1,5 tuntia ja  $\beta$ -vaihe 15 tuntia. Erittyminen tapahtuu pääasiallisesti sapen kautta ulosteeseen. Lähtöaineen ja metaboliittien erittyminen virtsaan on peroraalisen annon jälkeen 1 - 3 %.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti toksisuus

Suurimmat ei-letaalit annokset (maximum non-lethal dose, MNLD), kun dihydroergotamiini annettiin peroraalisena kerta-annoksena, olivat hiirellä > 2000 mg/kg, rotalla > 2000 mg/kg ja kanilla > 1000 mg/kg. Laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen MNLD oli hiirellä 50 mg/kg, rotalla 80 mg/kg ja kaniinilla 16 mg/kg.

#### Krooninen ja subkrooninen toksisuus

Rotalla tehdyssä 26 viikkoa kestäneessä peroraalisessa toksisuustutkimuksessa valmistetta annettiin ravintoon lisättynä 2, 11 ja 53 mg/kg/vrk. Suurin annos aiheutti lievää ruokahalun vähenemistä, ripulia, hännänpään syanoosia ja kohonneita S-ALAT-arvoja. Annos, jolla ei ole toksista vaikutusta (non-toxic effect level, NTEL), oli 11 mg/kg/vrk.

Beagle-rotuisilla koirilla tehdyssä 26 viikon peroraalisessa toksisuustutkimuksessa valmistetta annettiin 0,5, 1,5 ja 5 mg/kg/vrk liivatekapseleissa. Tämä aiheutti korvan reunan rupimuodostusta annoksilla 1,5 ja 5 mg/kg/vrk. Tämä on yleinen löydös luppakorvaisilla koirilla ja johtuu dihydroergotamiinin farmakodynaamisista vaikutuksista. Annoksella 5 mg/kg/vrk koirien maksasoluissa havaittiin asidofiilisten inkluusiokappaleiden lievää lisääntymistä sytoplasmassa. Korvamuutoksia lukuun ottamatta NTEL oli 1,5 mg/kg/vrk.

#### Lisääntymistoksisuus

Dihydroergotamiini enintään 30 mg/kg suuruisina peroraalisina vuorokausiannoksina ei vaikuttanut koiras- eikä naarasrottien fertiliteettiin eikä lisääntymiskykyyn, sillä ei ollut teratogeenisiä vaikutuksia tiineillä rotilla tai kaneilla, eikä se vaikuttanut rotan eikä kanin peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Tiineille apinoille annetuilla 5 mg/kg peroraalisilla vuorokausiannoksilla ei ollut teratogeenistä vaikutusta.

#### Mutageenisuus

Dihydroergotamiinin mutageenisuutta arvioitiin yhdeksän mutageenisuustutkimuksen sarjassa. Dihydroergotamiini antoi negatiivisen tuloksen kaikissa geenimutaatiokokeissa eikä aiheuttanut DNA:n korjaantumista rotilla tehdyissä primaarisissa hepatosyyttiviljelmissä. Sytogeeninen analyysi in vitro antoi heikon positiivisen tuloksen kiinalaisen hamsterin V79-soluissa ja negatiivisen tuloksen ihmisen perifeerisissä lymfosyyteissä. In vivo ei havaittu viitteitä klastogeenisuudesta hiiren ja kiinalaisen hamsterin luuytimessä. Monien negatiivisten tulosten valossa V79-soluissa ilmennyt lievää klastogeenisuutta ei katsottu biologisesti merkitykselliseksi.

#### Karsinogeenisuus

Dihydroergotamiinin karsinogeenisuutta ei ole selvitetty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Viinihappo, liivate, magnesiumstearaatti, steariinihappo, talkki, maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa tablettien suojaamiseksi valolta.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia, PVC/PVDC-läpipainopakkaus.

## **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amdipharm Limited, Temple Chambers, 3 Burlington Road, Dublin 4, Ireland.

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

5716

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.02.1969 / 21.12.1998 / 30.10.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.11.2011