

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imigran 10 mg nässpray, lösning
Imigran 20 mg nässpray, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imigran 10 mg nässpray: Endos spray för nasal administrering.
Spray med 10 mg sumatriptan i 0,1 ml buffrad vattenlösning/dos.
Imigran 20 mg nässpray: Endos spray för nasal administrering.
Spray med 20 mg sumatriptan i 0,1 ml buffrad vattenlösning/dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.
Klar ljusgul till mörkgul vätska i glasampull inneslutet i endosbehållare.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imigran nässpray är avsedd för akut behandling av migrän med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Imigran nässpray ska ej användas profylaktiskt. Rekommenderad dos av Imigran ska inte överskridas.

Imigran rekommenderas som monoterapi för akut behandling av migrän och ska ej ges samtidigt med ergotamin eller ergotaminderivat (inklusive metysergid) (se avsnitt 4.3).

Imigran bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk. Effekten är lika god även om Imigran tas senare.

Vuxna (18 år och äldre)

Den optimala dosen är 20 mg för administrering i en näsborre. På grund av inter- och intraindividuell variationer, både vad gäller migränattackerna och absorptionen av sumatriptan, kan en dos på 10 mg vara tillräcklig för vissa patienter.

Om effekten av en första dos uteblir ska inte samma attack behandlas med ytterligare en dos. Attacken kan dock behandlas med paracetamol, acetylsalicylsyra eller NSAID preparat. Imigran kan tas vid nästkommande attacker.

Om migränsymtomen avklingar efter en första dos, men senare återkommer kan dosen upprepas en gång inom 24 timmar. Minst två timmar måste dock ha förflutit mellan doserna. Maximalt får två doser Imigran nässpray 20 mg användas per 24 timmar.

Ungdom (12-17 år)

Ordnation av sumatriptan till ungdomar ska ske via läkare med särskild erfarenhet av behandling av migrän och utifrån nationella riktlinjer.

Den rekommenderade dosen Imigran nässpray är 10 mg för administrering i en näsborre.

Om effekten av en första dos uteblir ska inte samma attack behandlas med ytterligare en dos. Attacken kan dock behandlas med paracetamol, acetylsalicylsyra eller NSAID preparat.

Imigran kan tas vid nästkommande attacker.

Om migränsymtomen avklingar efter en första dos, men senare återkommer kan dosen upprepas en gång inom 24 timmar. Minst två timmar måste dock ha förflutit mellan doserna.

Maximalt får två doser Imigran nässpray 10 mg användas per 24 timmar.

Barn (under 12 år)

Imigran nässpray rekommenderas inte till barn under 12 år eftersom data saknas beträffande säkerhet och effekt.

Äldre (över 65 år)

Erfarenhet saknas för användning av Imigran nässpray till patienter över 65 år. Farmakokinetiken hos äldre patienter är ofullständigt studerad, varför sumatriptan inte rekommenderas i avvaktan på att ytterligare dokumentation föreligger.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot sumatriptan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sumatriptan ska ej ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller har ischemisk hjärtsjukdom, koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina), perifer kärlsjukdom, eller har symptom/tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Sumatriptan ska ej ges till patienter med anamnes på cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Sumatriptan ska ej ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Sumatriptan är kontraindicerat till patienter med medelsvår eller svår hypertoni samt mild okontrollerad hypertoni.

Samtidig användning av ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller någon triptan/5-hydroxitryptamin (5-HT₁) receptoragonist är kontraindicerad (se avsnitt 4.5.).

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och sumatriptan är kontraindicerad.

Imigran ska ej ges inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Imigran nässpray ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd. Sumatriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilar eller oftalmoplegisk migrän.

Innan behandling med sumatriptan bör potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas (t.ex. CVA, TIA) om patienten uppvisar atypiska symtom eller om denne inte har fått en lämplig diagnos för sumatriptan-användning.

Efter intag av sumatriptan kan övergående symtom förekomma såsom bröstsmärta och trånghets känsla som kan vara intensiva och stråla upp mot svalget (se avsnitt 4.8). Vid misstanke om att sådana symtom kan tyda på ischemisk hjärtsjukdom ska behandlingen med sumatriptan avbrytas och adekvat utredning ombesörjas.

Sumatriptan ska inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel, utan att en utvärdering av eventuell kardiovaskulär sjukdom först görs (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas vid förskrivning till postmenopausala kvinnor, eller män över 40 år med dessa riskfaktorer. Denna utvärdering identifierar dock inte alla patienter med hjärtsjukdom. Även hos patienter utan underliggande hjärtsjukdom har i mycket sällsynta fall allvarliga kardiovaskulära sjukdomstillstånd inträffat samt även hos ungdomar (se avsnitt 4.8).

Sumatriptan ska ges med försiktighet även till patienter med kontrollerad mild hypertoni eftersom övergående stegring av blodtryck och perifert kärlmotstånd har observerats hos en liten andel av dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Det föreligger sällsynta fallrapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och sumatriptan. Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI).

Om samtidig behandling med sumatriptan och ett SSRI/SNRI-preparat är kliniskt motiverad bör patienten följas upp på lämpligt sätt (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas när sumatriptan administreras till patienter med sjukdomstillstånd, som påtagligt kan påverka absorption, metabolism eller utsöndring av sumatriptan, t ex försämrad lever- (mild till måttlig nedsättning (Child Pugh grad A eller B); se avsnitt 5.2) eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Sumatriptan ska ges med försiktighet till patienter med anamnes på epileptiska anfall eller andra riskfaktorer som sänker kramptröskeln, eftersom krampanfall har rapporterats i samband med sumatriptan (se avsnitt 4.8).

Patienter med känd överkänslighet för sulfonamider kan reagera på sumatriptan med en allergisk reaktion som kan variera från överkänslighet i huden till anafylaxi. Belägg för korsöverkänslighet är begränsad men försiktighet ska ändå iaktas innan sumatriptan ges till dessa patienter.

Vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel som innehåller johannesört (*hypericum perforatum*) kan biverkningar förekomma i ökad utsträckning.

Långvarigt bruk av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra denna. Om detta tillstånd föreligger eller misstänks, bör patienten söka läkarhjälp och behandlingen avbrytas.

Diagnosen LKDH (läkemedelsassocierad kronisk daglig huvudvärk) bör misstänkas hos patienter, som har frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbundet bruk av läkemedel mot huvudvärk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sumatriptan interagerar ej med propranolol, flunarizin, pizotifen eller alkohol.

Endast begränsad information föreligger vad gäller interaktion med läkemedel som innehåller ergotamin eller annan triptan/5-HT₁ receptoragonist. Samtidig användning är kontraindicerad då det finns en teoretisk ökad risk för spasm i koronarkärlen (se avsnitt 4.3).

Tiden som bör förflyta mellan bruket av sumatriptan och läkemedel som innehåller ergotamin eller annan triptan/5-HT₁ receptoragonist är inte känd. Den är både beroende av dosen och vilken typ av produkt som används. Effekten kan vara additiv. Det bör gå minst 24 timmar efter att patienten tagit ett läkemedel som innehåller ergotamin eller annan triptan/5-HT₁ receptoragonist innan sumatriptan ges. Omvänt ska ergotaminpreparat ej ges inom 6 timmar efter sumatriptan och efter minst 24 timmar innan annan triptan/5-HT₁ receptoragonist ges.

Interaktion kan föreligga mellan sumatriptan och MAO-hämmare, varför samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Det finns sällsynta rapporter som beskriver patienter med symtom överensstämmande med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) efter intag av SSRI och sumatriptan. Serotonergt syndrom har också rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och SNRI (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Efter Imigrans godkännande finns data från mer än 1000 graviditeter med exposition för sumatriptan under första trimestern tillgängliga. Även om informationen är otillräcklig för definitiva slutsatser pekar den inte på en ökad risk för kongenitala defekter. Erfarenhet av behandling med sumatriptan under andra och tredje trimestern är begränsad.

Utvärdering av studier på försöksdjur ger varken hållpunkter för direkt teratogena effekter eller skadliga effekter på den peri- och postnatala utvecklingen. Emellertid kan livsdugligheten hos kaninfoster påverkas (se avsnitt 5.3).

Behandling med sumatriptan till gravida kvinnor bör endast komma ifråga där man bedömer att den förväntade effekten hos modern överväger eventuell risk hos fostret.

Amning

Sumatriptan passerar över i modersmjölk efter subkutan administrering.

För att minska påverkan på barnet bör amning undvikas upp till 12 timmar efter behandling med sumatriptan. Bröstmjölk som pumpats ut under dessa 12 timmar ska kasseras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts beträffande effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Dåsighet kan drabba en migränpatient på grund av migränattacken eller behandlingen med sumatriptan. Detta kan påverka förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). En del av symptomen som rapporterats som biverkningar kan vara associerade med migränsymtomen.

Biverkningarna som rapporterats för vuxna har också observerats hos ungdomar. Dessa biverkningar inkluderar mycket sällsynta rapporter om kranskärlsspasm och hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens Överkänslighetsreaktioner, som varierar från kutan överkänslighetsreaktion (som t ex urticaria) till anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga Smakrubbning/obehaglig smak
Vanliga Yrsel, dåsigheit. Känselstörningar såsom parestesi och hypoestesi.

Ingen känd frekvens Krampanfall. Även om vissa av dessa patienter har antingen anamnes på epileptiska anfall eller organskada som predisponerar för sådana finns det också rapporter om patienter utan några uppenbara predisponerande faktorer.
Tremor, dystoni, nystagmus, skotom.

Ögon

Ingen känd frekvens Flimmer, dubbelseende, nedsatt syn. Synbortfall inklusive rapporter om permanenta syndefekter. Emellertid kan själva migränattacken ge upphov till synstörningar.

Hjärtat

Ingen känd frekvens Bradykardi, takykardi, palpitationer, hjärtarytmier, övergående ischemiska EKG-förändringar, spasm i hjärtats koronarkärl, angina, hjärtinfarkt (se avsnitt 4.3 samt 4.4).

Blodkärl

Vanliga Övergående blodtrycksförhöjning strax efter behandling. Flush.

Ingen känd frekvens Hypotension, Raynauds fenomen.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga Mild, övergående irritation eller brännande känsla i näsa eller svalg samt näsblödning. Dyspné.

Magtarmkanalen

Vanliga Illamående och kräkningar har förekommit hos en del patienter men det är oklart om detta är relaterat till sumatriptan eller det underliggande tillståndet.

Ingen känd frekvens Ischemisk kolit. Diarré. Dysfagi.

Muskoskeletala systemet och bindväv

Vanliga	Tyngdkänsla (vanligtvis övergående, kan vara intensiv och ha varierande lokalisation inklusive bröstkorgen och svalget). Myalgi.
Ingen känd frekvens	Nackstelhet. Artralgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga	Smärta, känsla av värme eller köld, tryck- eller åtstrammingskänsla (dessa är vanligtvis övergående, kan vara intensiva och ha varierande lokalisation inklusive bröstkorgen och svalget). Känsla av muskelsvaghet, trötthet (båda dessa är vanligtvis milda till måttliga i intensitet och övergående).
Ingen känd frekvens	Aktiverad traumarelaterad smärta. Aktiverad inflammationsrelaterad smärta.

Undersökningar

Mycket sällsynta	Mindre förändringar på levervärden har observerats sporadiskt.
------------------	--

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens	Ångest
---------------------	--------

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens	Hyperhidros
---------------------	-------------

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Enstaka doser av sumatriptan, upp till 40 mg nasalt, mer än 16 mg subkutan och 400 mg oralt har ej givit upphov till andra biverkningar än de uppräknade.

I kliniska studier har friska försökspersoner fått 20 mg sumatriptan nasalt tre gånger dagligen under 4 dagar utan påtagliga biverkningar.

Om överdosering inträffar ska patienten övervakas i minst tio timmar samt ges nödvändig symtomatisk behandling. Det finns ingen dokumentation om hur hemodialys eller peritonealdialys påverkar plasmakoncentrationerna av sumatriptan.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Medel vid migrän: Selektiva 5-HT-1-receptoragonister, ATC-kod N02CC01

Sumatriptan är en selektiv vaskulär 5-hydroxytryptamin-1- (5HT_{1D}) receptoragonist utan effekt på andra subtyper av 5 HT receptorer ($5\text{HT}_2 - 5\text{HT}_7$). De vaskulära 5HT_{1D} -receptorerna förekommer främst i kraniella blodkärl och kärlkonstriktion sker via dessa receptorer. Hos djur kontraherar sumatriptan selektivt blodkärl inom carotiscirkulationen utan att förändra det cerebrala blodflödet. De extra- och intrakraniella vävnaderna såsom hjärnhinnorna försörjs med blod via arteria carotis. Dilatation av och/eller ödembildning i blodkärlen anses vara den underliggande mekanismen vid migrän hos människa. Dessutom tyder djurexperimentella fynd på att sumatriptan hämmar trigeminusnervens aktivitet. Båda dessa verkningsmekanismer (kranieell kärlkonstriktion och hämning av trigeminusnervens aktivitet) kan bidra till sumatriptans effekt på migrän hos människa.

En nasal dos på 20 mg ger klinisk effekt efter 15 minuter.

Imigran nässpray kan vara särskilt lämplig för patienter som lider av illamående och kräkningar under migränattacken.

Storleken av behandlingseffekten är mindre hos ungdomar än hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sumatriptan absorberas snabbt efter nasal administrering, mediantiden till maximal plasmakoncentration hos vuxna är 1,5 timme (varierande mellan 0,25 och 3 timmar) och 2 timmar hos ungdomar (varierande mellan 0,5 och 3 timmar). Efter en 20 mg dos är den maximala plasmakoncentrationen 13 ng/ml. Biotillgängligheten efter nasal tillförsel är jämfört med subkutan administrering cirka 16 %, delvis beroende på pre-systemisk metabolism.

Plasmaproteinbindningen är låg (14-21 %), distributionsvolymen är 170 liter. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 2 timmar. Total plasmaclearance är omkring 1160 ml/min och renal plasmaclearance är ungefär 260 ml/min.

En farmakokinetisk studie på ungdomar (12-17 år) indikerade att medelvärdet av maximal plasmakoncentration var 13,9 ng/ml och medelvärdet för halveringstiden i eliminationsfasen var cirka 2 timmar efter nasal tillförsel av 20 mg. Data från farmakokinetisk populationsanalys indikerade att både clearance och distributionsvolym ökar med kroppsvolym hos ungdomar, vilket medför högre exponering hos ungdomar med låg kroppsvikt.

Cirka 80 % av total clearance utgörs av extrarenal clearance. Sumatriptan elimineras huvudsakligen genom oxidativ metabolism som är medierad av monoaminoxidas A. Huvudmetaboliten, en indolättiksyraanalog av sumatriptan, utsöndras huvudsakligen i urinen som fri syra och som konjugerad glukuronid. Metaboliten har ingen känd 5HT_1 eller 5HT_2 aktivitet. Övriga metaboliter har inte identifierats. Sumatriptans farmakokinetik efter nasal administrering förefaller ej ändras under pågående migränattack.

Särskilda populationer

Äldre (över 65 år)

Kinetiken hos äldre patienter är inte tillräckligt studerad för att kunna bedöma om det föreligger eventuella skillnader i kinetik mellan äldre och yngre individer.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sumatriptan efter en oral dos (50 mg) och en subkutan dos (6 mg) studerades hos 8 patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning, matchade avseende kön, ålder och vikt med 8 friska personer. Efter en oral dos fördubblades nästan sumatriptans plasmaexponering (AUC och C_{max}) (ökning med cirka 80 %) hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med kontrollpersonerna med normal leverfunktion. Det var ingen skillnad mellan patienterna med leverfunktionsnedsättning och kontrollpersonerna efter den subkutana dosen. Detta antyder att mild till måttlig leverfunktionsnedsättning minskar presystemisk clearance och ökar biotillgängligheten och exponeringen för sumatriptan jämfört med friska personer.

Efter oral administrering minskar presystemisk clearance hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning och plasmaexponeringen uppmätt med C_{max} och AUC fördubblades nästan. Då en del av en nasal spraydos sväljs kan också patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning också ha en högre exponering, men i lägre grad än vad som ses efter en oral dosering (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiken för sumatriptan hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer och avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier som utförts med sumatriptan nässpray för att undersöka eventuell irriterande effekt i näsa och ögon sågs ingen nasal irritation hos laboratoriedjur. Inte heller noterades någon ögonirritation när sprayen applicerades direkt i ögonen hos kaniner.

Djurstudier beträffande akut och kronisk toxicitet visade inte några tecken på toxiska effekter inom det terapeutiska dosintervallet för människa. I en fertilitetsstudie på råttor minskade antalet lyckade inseminationer när djuren utsattes för doser som var klart över maximala humandoser. Embryonal letalitet noterades i kaninförsök utan att påtagliga teratogena defekter framkom.

Sumatriptan gav inte upphov till genotoxisk eller carcinogen aktivitet i *in vitro* system; ej heller i djurförsök.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumdivätefosfat

Dinatriumfosfat, vattenfritt

Svavelsyra

Natriumhydroxid

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Förvara Imigran nässpray i förseglat blister i förpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen består av en glasbehållare (typ I Ph.Eur.) försedd med gummipropp och spraypump.

Imigran nässpray 10 mg: endosbehållare innehållande 0,1 ml lösning. Förpackning med 1, 2, 4, 6, 12 eller 18 endosbehållare.

Imigran nässpray 20 mg: endosbehållare innehållande 0,1 ml lösning. Förpackning med 1, 2, 4, 6, 12 eller 18 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13219

13220

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1996-11-08

Datum för förnyat godkännande: 2006-03-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-10-08