

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imigran 12 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dosampull innehåller sumatriptansuccinat motsvarande sumatriptan 6 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av migrän med eller utan aura. Hortons huvudvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Det rekommenderas att sumatriptan ges vid första tecken på migränhuvudvärk eller tillhörande symtom som illamående, kräkningar eller fotofobi. Det är lika effektivt oavsett när under attacken det administreras.

Effekten av sumatriptan är oberoende av hur länge anfallet pågått när behandling inleds.

Administrering under en migränaura innan andra symtom uppträtt förhindrar inte med säkerhet utvecklingen av huvudvärk.

Dosering

Vuxna (18 år och äldre)

Migrän

Normal dosering är 1 dosampull (ges med Imigranpenna) á 6 mg subkutan.

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

Om migränsymtomen avklingar och senare återkommer kan dosen upprepas en gång inom 24 timmar. Minst en timme måste dock ha förflutit mellan doserna.

Maximalt får två doser Imigran á 6 mg (12 mg) användas per dygn.

Hortons huvudvärk

Normal dosering är 1 dosampull (ges med Imigranpenna) á 6 mg subkutant vid varje attack av Hortons huvudvärk. Maximalt får två doser Imigran á 6 mg (12 mg) användas per dygn. Minst en timme måste dock ha förflutit mellan doserna.

Pediatrisk population

Imigran injektionsvätska rekommenderas inte till barn och ungdomar (under 18 år) eftersom det inte finns tillräckliga data gällande säkerhet och effekt i dessa åldersgrupper.

Äldre personer (över 65 år)

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

Administreringssätt

Imigran injektionsvätska ska ges subkutant med hjälp av Imigran-penna.

Patienten ska rådas att noga följa bruksanvisningen för Imigran-penna särskilt när det gäller säker hantering av sprutor och nålar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 patienter som har symtom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Sumatriptan ska ej ges till patienter med anamnes på cerebrovaskulär sjukdom (CVA) eller transitoriska ischemiska attacker (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.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Imigran injektionsvätska ska endast användas i de fall diagnosen migrän resp. Hortons huvudvärk är helt säkerställd.

Imigran injektionsvätska ska inte ges intravenöst.

Sumatriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilar eller oftalmoplegisk migrän.

Innan behandling med sumatriptan påbörjas bör andra, potentiellt allvarliga, neurologiska tillstånd (t ex cerebrovaskulära lesioner, transitoriska ischemiska attacker (TIA)) uteslutas

ifall patienten visar atypiska symtom eller om de inte tidigare fått en tillbörlig diagnos för användning av sumatriptan.

Efter intag av sumatriptan kan övergående symtom förekomma såsom bröstsmärta och trångghetskänsla 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 bör göras.

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, samt män över 40 år eller patienter 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.

Sumatriptan ska ges med försiktighet till patienter även med mild kontrollerad 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 leverfunktion (mild till måttlig nedsättning (Child Pugh grad A eller B), se avsnitt 5.2 särskilda patientpopulationer) eller försämrad njurfunktion.

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.

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).

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.

Allergi mot latex: Dosampullens nålskydd inuti plasthylsan kan innehålla torrt naturligt latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos individer som är överkänsliga mot latex.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 postnatale 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 framföra fordon eller använda maskiner.

Dåsighet kan drabba en migränpatient på grund av migränattacken eller behandlingen med sumatriptan. Detta kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda 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 symtomen som rapporterats som biverkningar kan vara associerade med migränsymtomen.

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga	Yrsel, dåsighet, känselstörningar som 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	Flimmar, 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 och 4.4)
---------------------	--

Blodkärl

Vanliga	Övergående blodtrycksförhöjning strax efter behandling. Flush.
---------	--

Ingen känd frekvens	Hypotension, Raynauds fenomen.
---------------------	--------------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga	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

Mycket vanliga	Övergående smärta på injektionsstället, brännande eller stickande. Svullnad, rodnad, blåmärke eller blödning vid injektionsstället.
Vanliga	Smärta, känsla av värme eller köld, tryck- eller åtstramningskänsla (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
---------------------	-------------

Även om direkta jämförelser inte är tillgängliga kan flush, parestesi och värmekänsla, tryck- eller åtstramningskänsla vara vanligare efter sumatriptan injektion.

Omvänt tycks illamående, kräkningar och trötthet vara mindre vanligt med subkutan injektion av sumatriptan än med tabletter.

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det har förekommit några rapporter om överdosering med sumatriptan injektion.

Patienterna har fått enstaka injektioner av upp till 12 mg subkutan utan betydande negativa effekter. Doser på upp till 16 mg subkutan var inte förknippad med andra biverkningar än de nämnda.

Behandling

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

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän, selektiv 5-HT₁-receptoragonist
ATC-kod: N02CC01

Sumatriptan är en selektiv vaskulär 5-hydroxitryptamin-1-(5HT_{1B/1D}) receptoragonist utan effekt på andra subtyper av 5HT receptorer (5HT₂ - 5HT₇). De vaskulära 5HT_{1B/1D} receptorerna förekommer företrädesvis i kraniella blodkärl och de förmedlar kärlkonstriktion. Hos djur kontraherar sumatriptan selektivt blodkärl inom carotiscirkulationen utan att påverka det cerebrala blodflödet. Carotiscirkulationen försörjer såväl extra- som intrakraniella vävnader såsom hjärnhinnorna och dilatation och/eller ödembildning i dessa kärlväggar anses vara den underliggande mekanismen vid migrän hos människa. Dessutom tyder djurexperimentella fynd på att sumatriptan hämmar aktivitet i trigeminusnerven. Båda dessa verkningsmekanismer (kraniell kärlkonstriktion och hämning av trigeminusnervens aktivitet) kan bidra till sumatriptans effekt på migrän hos människa.

Klinisk effekt inträder 10-15 minuter efter subkutan injektion av 6 mg sumatriptan. Sumatriptan har effekt även vid akut behandling av menstruationsrelaterad migrän, dvs migrän som inträffar i nära samband med mensperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten efter en subkutan injektion har ett medelvärde på 96 % och maximal plasmakoncentration uppnås inom 25 minuter. Efter en dos på 6 mg subkutan är

genomsnittsvärdet för maximal serumkoncentration 72 ng/ml. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 2 timmar.

Sumatriptan absorberas snabbt efter oral administrering, 70 % av den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 45 minuter. Efter en dos på 100 mg oralt är genomsnittsvärdet för maximal plasmakoncentration 54 ng/ml. Genomsnittlig biotillgänglighet efter oral tillförsel är 14 %, delvis beroende på pre-systemisk metabolism, delvis beroende på ofullständig absorption.

Plasmaproteinbindningen är låg (14-21 %), distributionsvolymen är 170 liter. Halveringstiden i eliminationsfasen är cirka 2 timmar. Medelvärde för total plasma clearance är omkring 1160 ml/min och för renal plasma clearance ungefär 260 ml/min. 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 5HT₁- eller 5HT₂-aktivitet. Övriga metaboliter har inte identifierats. Sumatriptans farmakokinetik efter oral administrering förefaller inte påverkas av pågående migränattacker.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken 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 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.

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

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

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. Betydelsen av dessa fynd hos människa är oklar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dosampuller + Imigran-penna 2x0,5 ml

Dosampuller (refill) till Imigran-penna 2x0,5 ml och 3x2x0,5 ml

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

11435

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1991-10-18

Datum för förnyat godkännande: 2006-10-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-09-23