

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imigran 12 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder sumatriptansuksinat tilsvarende 12 mg sumatriptan (6 mg pr 0,5 ml).

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Akutte anfall av migrene med eller uten aura. Cluster-hodepine.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til subkutan injeksjon. Pasientene bes lese bruksanvisningen nøye, og spesielt legge merke til håndtering av brukt sprøyte. En ferdig fylt sprøyte (6 mg) injiseres subkutan.

Til behandling av akutte anfall av migrene og cluster hodepine. Må ikke brukes profylaktisk. De anbefalte doser bør ikke overskrides.

Cluster hodepine: Voksne (18-65 år): **Injeksjonsvæske:** Dosering, se tabell.

Migrene: Voksne (18-65 år): Dosering, se tabell.

	Vanlig dosering	Maksimal døgndose	Tid mellom dosene
Injeksjonsvæske:			
<i>Migrene:</i>	1 sprøyte (6 mg) subkutan	2 injeksjoner (12 mg)	Min. 1 time
<i>Cluster hodepine:</i>	1 sprøyte (6 mg) subkutan	2 injeksjoner (12 mg)	Min. 1 time

Injeksjon bør brukes hvor rask innsettende effekt er nødvendig eller ved kvalme, oppkast og lysømfintlighet. Det anbefales å starte behandlingen ved de første tegn på migrenehodepine. Sumatriptans effekt er imidlertid uavhengig av hvor lenge anfallet har vart når behandlingen starter.

Dersom symptomene lindres av den første dosen, men så kommer tilbake igjen, kan en ny dose gis, se tabell for tid mellom dosene.

Dersom effekt av første dose uteblir skal det ikke tas en ny dose for det samme migreaneanfallet. I disse tilfellene kan anfallet behandles med paracetamol, acetylsalicylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Imigran kan imidlertid forsøkes ved neste anfall. Imigran har ikke effekt dersom det tas under aurasfasen.

Pediatrisk populasjon

Bruk av Imigran injeksjon er ikke anbefalt hos barn og unge grunnet utilstrekkelig data vedrørende sikkerhet og effekt.

Eldre (> 65 år)

Erfaring med bruk av Imigran hos personer over 65 år er begrenset. Farmakokinetikken skiller seg ikke vesentlig fra den hos en yngre populasjon, men inntil ytterligere kliniske data er tilgjengelig anbefales ikke bruk av Imigran hos personer over 65 år.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Imigran bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt hjerteinfarkt eller som har iskemisk hjertesykdom, koronar vasospasme (Prinzmetals angina), perifer karsykdom eller symptomer eller tegn forenelig med iskemisk hjertesykdom.

Imigran bør ikke administreres til pasienter med tidligere cerebrovaskulær sykdom (CVA) eller transitoriske iskemiske anfall (TIA).

Imigran bør ikke administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Bruk av Imigran hos pasienter med moderat og alvorlig hypertensjon eller mild ukontrollert hypertensjon er kontraindisert.

Samtidig bruk av ergotamin, ergotaminderivater (inkludert metysergid) eller ethvert triptan/5-hydroksytryptamin₁ (5-HT₁) reseptor agonist er kontraindisert (se pkt. 4.5)

Samtidig bruk av monaminoksidase(MAO)-hemmere og Imigran er kontraindisert.

Imigran må ikke brukes før 2 uker etter seponering av behandling med MAO-hemmere.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Imigran skal ikke injiseres intravenøst.

Imigran bør kun brukes i tilfeller hvor det ikke er tvil om diagnosen migrene eller Cluster hodepine. Ved tvil bør pasientene henvises til nevrolog.

Lateksallergi - Nålebeskyttelsen til den ferdigfylte sprøyten kan inneholde tørr, naturlig lateksgummi som potensielt kan forårsake allergiske reaksjoner hos lateks-følsomme pasienter.

Før behandling med sumatriptan er det viktig å utelukke at pasienten har en alvorlig nevrologisk tilstand (f.eks. CVA, TIA) ved atypiske symptomer eller at pasienter har en diagnose hvor bruk av sumatriptan ikke er indisert.

Imigran er ikke indisert ved hemiplegisk, oftalmoplegisk eller basilaris migrene.

Etter administrasjon kan Imigran assosieres med forbigående symptomer inkludert smerte og stramninger i brystet som kan være intense og også involvere halsregion (se pkt. 4.8). Der disse symptomene kan indikere iskemisk hjertesykdom, skal ikke flere doser av Imigran gis, og en passende utredning bør utføres.

Imigran må brukes med forsiktighet hos pasienter med mild, kontrollert hypertensjon da forbigående blodtrykksstigning og økt perifer vaskulær motstand er rapportert hos et fåtall pasienter (pkt. 4.3).

Det har i sjeldne tilfeller etter markedsføring vært rapportert om pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter samtidig

bruk av selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) og Imigran. Serotonergt syndrom er også rapportert etter samtidig behandling med triptaner og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer).

Dersom samtidig bruk av Imigran og SSRI/SNRIer er klinisk indisert, anbefales god oppfølging av pasienten spesielt i begynnelsen av behandlingen og ved økning i dosen (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises hos pasienter med sykdom som kan føre til endret absorpsjon, metabolisme eller utskillelse av legemidlet, som f.eks. nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Lavere dosering bør vurderes til pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad A eller B, se pkt 5.2 under *Spesielle pasient populasjoner*).

Imigran bør brukes med forsiktighet til pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller har andre risikofaktorer som senker krampeterskelen, da det er rapportert om anfall assosiert med Imigran (se pkt 4.8).

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor sulfonamider kan utvikle en allergisk reaksjon ved bruk av Imigran. Reaksjonene kan variere fra hudreaksjoner til anafylaksi. Dokumentasjon på slike kryssreaksjoner er begrenset, men forsiktighet bør likevel utvises før bruk av Imigran hos disse pasientene.

Uønskede hendelser kan forekomme hyppigere ved samtidig bruk av triptaner og naturpreparater inneholdende Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Langvarig inntak av ethvert smertestillende legemiddel til bruk mot hodepine kan medføre en forverring av hodepine. Dersom denne situasjonen oppstår eller mistenkes, bør lege kontaktes og behandling seponeres. Diagnosen legemiddelindusert hodepine bør mistenkes dersom pasienten hyppig eller daglig har hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig inntak av smertestillende tabletter for hodepine.

Imigran bør ikke gis til pasienter med risikofaktor for iskemisk hjertesykdom, inkludert personer som røyker mye eller bruker nikotinerstatningspreparater, uten tidligere kardiovaskulær utredning (se pkt 4.3). Man bør særlig ta hensyn til postmenopausale kvinner og menn over 40 år med disse risikofaktorene. Disse evalueringene vil ikke nødvendigvis identifisere enhver pasient med hjertesykdom. I svært sjeldne tilfeller har alvorlige hjertehendelser forekommet hos pasienter uten bakenforliggende kardiovaskulær sykdom.

Dersom ergotamin brukes, må ikke Imigran tas tidligere enn 24 timer etter inntak av ergotamin. Tilsvarende må det gå 6 timer før ergotamin kan tas etter inntak av Imigran.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke holdepunkter for interaksjon med propranolol, flunarizin, pizotifen eller alkohol.

Det er begrenset med data vedrørende interaksjon med preparater inneholdende ergotamin eller et annet triptan/5-HT₁ reseptor agonist. Økt risiko for koronar vasospasme er teoretisk mulig, og samtidig bruk er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Hvor lang tid som bør gå mellom bruk av Imigran og preparat inneholdende enten ergotamin eller et annet triptan/5-HT₁ reseptor agonist er ukjent. Dette vil også avhenge av dosering og hva slags preparat som er brukt. Effektene kan være additive. Det er anbefalt å vente minimum 24 timer etter bruk av ergotamin-inneholdende preparat eller et annet triptan/5-HT₁ reseptor agonist før bruk av Imigran. Omvendt er det anbefalt at man venter minst 6 timer etter bruk av Imigran før bruk av ergotamin-inneholdende preparat og minst 24 timer før bruk av et annet triptan/5-HT₁ reseptor agonist.

Det kan oppstå interaksjon mellom Imigran og MAO-hemmere, og samtidig administrasjon er kontraindisert (se pkt 4.3).

Det har i sjeldne tilfeller etter markedsføring vært rapportert om pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter samtidig bruk av SSRIs og Imigran. Serotonergt syndrom er også rapportert etter samtidig behandling med triptaner og SNRIs (se pkt 4.4)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data etter markedsføring fra mer enn 1000 kvinner eksponert for Imigran i 1.trimester av svangerskap er tilgjengelig. Selv om disse dataene ikke inneholder tilstrekkelig informasjon til å kunne trekke endelige konklusjoner, viser de ikke tendens til økt risiko for medfødte misdannelser. Det er begrenset med erfaring fra bruk av Imigran i 2. og 3. trimester.

Evaluerings av dyrestudier indikerer ikke direkte teratogene effekter eller skadelige effekter på peri- og postnatal utvikling. Det er imidlertid sett at embryoføtal viabilitet kan være påvirket hos kanin (se pkt. 5.3).

Administrasjon av Imigran bør kun vurderes hvis antatt fordel for mor er større enn mulig risiko for fosteret.

Amming

Etter subkutan administrasjon er det vist at Imigran vil utskilles i morsmelk. Spedbarns eksponering kan minimeres ved å unngå amming i 12 timer etter behandling. Melk som pumpes ut i dette tidsrommet skal kastes.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier av påvirkning på evne til å kjøre bil eller håndtere maskiner. Søvnighet kan forekomme som et resultat av migreaneanfallet eller behandling med sumatriptan. Dette kan innvirke på evnen til å kjøre og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Uønskede hendelser er listet under etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Enkelte av symptomene rapportert som bivirkninger kan være assosiert med symptomer på migrene.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Hypersensitivitetsreaksjoner. Varierer fra kutan hypersensitivitet (som urtikaria) til anafylaksi.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, døsighet, sensoriske forstyrrelser inkludert parestesi og hypoestesi.
Ikke kjent: Krampeanfall, selv om noen har forekommet hos pasienter som enten tidligere har hatt krampeanfall eller har vært predisponert for krampeanfall, er det også rapportert hos pasienter uten tilstedeværelse av predisponerende faktorer. Tremor, dystoni, nystagmus, skotom, serotonergt syndrom.

Øyesykdommer

Ikke kjent: Flimring, dobbeltsyn, redusert syn. Tap av syn inkludert rapporter om permanent defekt. Synsforstyrrelser kan imidlertid også forekomme under selve migreaneanfallet.

Hjertesykdommer

Ikke kjent: Bradykardi, takykardi, hjertebank, hjertearytmier, forbigående iskemiske EKG forandringer, spasmer i koronararteriene, angina, hjerteinfarkt (se pkt. 4.3 og 4.4)

Karsykdommer

Vanlige Forbigående blodtrykksstigning umiddelbart etter behandling, rødming
Ikke kjent: Hypotensjon, Raynauds fenomen.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige Dyspné.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige Kvalme og oppkast har forekommet hos noen pasienter, men usikkert om det er relatert til Imigran eller til den bakenforliggende tilstanden.
Ikke kjent: Iskemisk kolitt, diaré, dysfagi.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige Følelse av tyngde (vanligvis forbigående, kan være intense og ramme alle deler av kroppen inkludert bryst og halsregion). Myalgi.
Ikke kjent: Nakkestivhet, artralgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige Smerte, følelse av varme eller kulde, trykk eller stramminger (symptomene er vanligvis forbigående, kan være intense og ramme alle deler av kroppen inkludert bryst og halsregion). Følelse av svakhet, utmattelse (begge symptomene er som regel forbigående og milde til moderate i intensitet).
Ikke kjent: Smerte aktivert av traume, smerte aktivert av inflammasjon.

Undersøkelser

Svært sjeldne Mindre forstyrrelser på leverfunksjonsprøver er observert.

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: Angst

Hud og underhudssykdommer

Ikke kjent: Hyperhidrose

Selv om direkte sammenlikninger mellom tabletter og injeksjon ikke er tilgjengelig ser det ut til at rødme, parestesi og følelse av varme, trykk og tyngde er vanligere med Imigran injeksjon.

Omvendt ser det ut til at kvalme, oppkast og utmattelse er mindre vanlig med subkutan administrasjon enn med tabletter.

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

Symptomer og tegn

Det har vært rapportert enkelte overdoseringer med Imigran injeksjonsvæske. Pasienter har fått enkeltinjeksjoner på opptil 12 mg subkutan uten signifikante bivirkninger. Doser på opptil 16 mg subkutan er ikke assosiert med andre bivirkninger enn de ovennevnte.

Behandling

Ved overdosering bør pasienten monitoreres minst 10 timer og gis generell støttende behandling. Det er ukjent hvilken effekt hemodialyse eller peritoneal dialyse har på plasma konsentrasjon av Imigran

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Migrenemiddel, seretonin-reseptoragonist

ATC-kode: N02C C01

Virkningsmekanisme: Selektiv 5HT₁(seretonin)-reseptoragonist uten effekt på andre 5HT-reseptorer (5HT₂- 5HT₇)-subtyper. Vaskulær 5HT₁-reseptor er funnet i hovedsak i kraniale blodårer og medierer vasokonstriksjon. Sumatriptan gir selektiv vasokonstriksjon i karotisarterie-sirkulasjonen hos dyr, men forandrer ikke cerebral blodstrøm. Sirkulasjon i karotisarterien fører blod til ekstrakranielt og intrakranielt vev, som for eksempel hjernehirner. Vasodilatasjon og/eller dannelse av ødemer i disse karene antas å være en underliggende mekanisme ved migrene hos mennesker. Data fra dyrestudier antyder i tillegg at sumatriptan inhiberer aktivitet i trigeminusnerven. Både kranial vasokonstriksjon og inhibering av aktivitet i trigeminusnerven kan bidra til effekten av sumatriptan på migrene hos mennesker.

Klinisk effekt begynner 10-15 minutter etter 6 mg subkutan dose.

Imigran har også effekt ved akutt behandling av migreaneanfall i forbindelse med menstruasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon: Biotilgjengelighet av sumatriptan etter subkutan injeksjon er 96 %, med C_{max} etter 25 minutter. Etter 6 mg subkutan dose er C_{max} 72 ng/ml. Plasma proteinbinding: 14-21 %. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum: 170 liter.

Metabolisme: Sumatriptan metaboliseres hovedsakelig ved oksidativ metabolisme mediert ved monoamin oksidase A. Hovedmetabolitten, indol-eddiksyre analog av sumatriptan, blir hovedsakelig utskiltet i urinen som fri syre og glukuronid konjugat. Den har ingen kjent 5HT₁ eller 5HT₂ aktivitet.

Eliminasjon: Halveringstiden er ca. 2 timer. Gjennomsnittlig total plasmaclearance er 1160 ml/min og gjennomsnittlig renal plasma clearance er ca. 260 ml/min. Ikke-renal clearance utgjør ca. 80 % av total clearance.

Farmakokinetikken av sumatriptan blir ikke vesentlig affisert av migrene-anfall.

Spesielle pasient populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av moderat leversykdom (Childe Pugh grad B) på farmakokinetikken til subkutan administrering har blitt evaluert. Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til subkutan administrasjon hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en fertilitetsstudie med rotter ble det sett redusert antall vellykkede inseminasjoner ved doser over den maksimale humane eksponering. Hos kaniner ble det sett embryodødelighet uten uttalte teratogene defekter.

Sumatriptan hadde ikke gentoksiske eller karsinogene effekter i in vitro-systemer og dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pr. 0,5 ml:
Natriumklorid 3,5 g, vann til injeksjonsvæske til 0,5 ml

6.2. Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.
Oppbevares beskyttet mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

12 mg/ml: 2 x 0,5 ml doseampulle med Glaxopenn
6 x 0,5 ml doseampulle for Glaxopenn (refill)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasientene oppfordres til å lese vedlagt pakningsvedlegg grundig.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

7895

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. august 1993
Dato for siste fornyelse: 03. august 2008

10. OPPDATERINGSDATO

01.10.2021