

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imigran 20 mg/dose, neseppray

Imigran Juvenil 10 mg/dose, neseppray

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imigran 20 mg/dose neseppray: Hver dose inneholder 20 mg sumatriptan

Imigran Juvenil 10 mg/dose neseppray: Hver dose inneholder 10 mg sumatriptan

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Akutte anfall av migrene med eller uten aura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Migrene: Dosering, se tabellen.

	Vanlig dosering voksne (18-65 år)	Vanlig dosering (ungdom 12-17 år)	Maksimal døgndose	Tid mellom dosene
Neseppray:	1 dusj (20 mg) i det ene neseboret	1 dusj (10 mg) i det ene neseboret	2 doser (40 mg for voksne og 20 mg for ungdom)	Min. 2 timer

Voksne (18-65 år):

For neseppray kan en lavere dose være effektiv hos enkelte pasienter og bør spesielt vurderes ved bivirkninger. Neseppray bør brukes hvor rask innsettende effekt er nødvendig eller ved kvalme og oppkast. 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-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Imigran kan imidlertid forsøkes ved neste anfall. Imigran har ikke effekt dersom det tas under aurafasen.

Ungdom (12-17 år)

Bruk av sumatriptan hos ungdom skal være etter anbefaling av spesialist eller lege med særskilt erfaring innen migrenebehandling.

Dersom symptomene lindres av den første dosen, men så kommer tilbake igjen, kan en ny dose gis innen 24 timer, se tabell for tid mellom dosene. For maksimal døgndose, se tabell.

Hvis en pasient ikke responderer på den første dosen av Imigran skal det ikke tas en ny dose for det samme anfallet. I disse tilfellene kan anfallet behandles med paracetamol, acetylsalicylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Imigran kan imidlertid forsøkes ved neste anfall.

Eldre (> 65 år)

Det er begrenset erfaring med bruk av Imigran nesenspray hos pasienter over 65 år. Farmakokinetikken hos eldre er ikke tilstrekkelig studert. Bruk av Imigran er derfor ikke anbefalt inntil ytterligere data er tilgjengelig.

Barn (< 12 år)

Bruk av Imigran nesenspray anbefales ikke til barn under 12 år grunnet utilstrekkelig data vedrørende sikkerhet og effekt.

Imigran anbefales som monoterapi for akutt behandling av migreneanfall, og bør ikke gis samtidig med ergotamin eller ergotaminderivater (inkludert metysergid) (se pkt. 4.3).

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 nesenspray bør kun brukes i tilfeller hvor det ikke er tvil om diagnosen migrene. Ved tvil bør pasientene henvises til nevrolog.

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 hodepinen. 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, også hos ungdom (se pkt. 4.8).

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.

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 SSRIer og Imigran. Serotonergt syndrom er også rapportert etter samtidig behandling med triptaner og SNRIer (se pkt 4.4)

Videre er det en teoretisk mulighet for interaksjoner med litium.

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.

Evalueringsstudier 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 migreneanfallet eller behandling med sumatriptan. Dette kan innvirke på evne 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. Bivirkninger rapportert hos voksne er også observert hos ungdom. Disse inkluderer svært sjeldne rapporter om koronar arteriell vasospasme og hjerteinfarkt (se pkt. 4.4).

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: Krampeanfallet, selv om noen har forekommet hos pasienter som enten tidligere har hatt krampeanfallet eller har vært predisponert for krampeanfallet, 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 migreneanfallet.

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. Mild, forbigående irritasjon eller brennende følelse i nese eller svelg samt neseblødning er rapportert.

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 stramninger (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

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

Enkeltdoser av sumatriptan på opptil 40 mg intranasalt, mer enn 16 mg subkutan og 400 mg oralt er ikke assosiert med bivirkninger utover det som allerede er nevnt ovenfor.

I kliniske studier har friske frivillige mottatt 20 mg sumatriptan intranasalt tre ganger daglig over en periode på fire dager uten signifikante bivirkninger.

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-serotonin-reseptoragonist.

ATC-kode: N02C C01

Virkningsmekanisme: Selektiv 5HT₁(serotonin)-reseptoragonist uten effekt på andre 5HT-reseptorer (5HT₂- 5HT₇)-subtyper. Vaskulær 5HT₁-reseptorer 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 hjernebinner. 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 15 minutter etter 20 mg intranasal dose.

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

Effekten av behandlingen er lavere hos ungdom sammenliknet med voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Sumatriptan absorberes raskt etter intranasal administrasjon. C_{max} nås etter 1-1,5 time. Etter 20 mg dose er C_{max} 12,9 ng/ml. Gjennomsnittlig intranasal biotilgjengelighet er 15,8 % hovedsakelig pga pre-systemisk metabolisme.

Distribusjon: 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 oral sumatriptan blir ikke vesentlig affisert av migrene-anfall.

Spesielle pasient populasjoner

Ungdom (12 til 17 år)

En farmakokinetisk studie av ungdom (12-17 år) indikerte at gjennomsnittlig maksimum plasma konsentrasjon var 13,9 ng/ml og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var ca. 2 timer etter en 20 mg dose nesenspray. Farmakokinetisk data indikerte at både clearance og distribusjonsvolum økte med kroppsstørrelse i ungdoms-populasjonen. Dette vil resultere i høyere eksponering hos ungdom med mindre kroppsvikt.

Nedsatt leverfunksjon

Etter oral administrasjon er presystemisk clearance redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon noe som fører til økte plasma nivåer av sumatriptan. En tilsvarende økning er forventet etter intranasal administrasjon (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 Hjelpstoffer

Imigran 20 mg/dose nesenspray / Imigran juvenil 10 mg/dose nesenspray: Kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, svovelsyre, natriumhydroksid, renset vann

6.2. Uforlikeligheter

Ingen rapportert.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

Må ikke fryses.

Beskyttes mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endosebeholder med sprayanordning

Imigran nesenspray 20 mg/dose: 6 x 0,1 ml

Imigran Juvenil nesenspray 10 mg/dose: 6 x 0,1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

10 mg/dose: 95-2919
20 mg/dose: 95-2920

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. april 1997
Dato for siste fornyelse: 17. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

01.10.2021