

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMIGRAN 6 mg/0,5 ml Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
IMIGRAN 100 mg Compresse rivestite con film
IMIGRAN 50 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMIGRAN 6 mg/0,5 ml Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Ogni siringa pre-riempita contiene:

Principio attivo:

sumatriptan succinato 8,4 mg
pari a sumatriptan 6 mg

Eccipienti con effetti noti:

sodio (nell'eccipiente cloruro di sodio); il medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Le siringhe pre-riempite contengono 6 mg di sumatriptan base come sale succinato in una soluzione isotonica (volume totale: 0,5 ml). Le siringhe pre-riempite sono disponibili con autoiniettore PENKIT.

IMIGRAN 100 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

sumatriptan succinato 140,0 mg
pari a sumatriptan 100 mg

Eccipienti con effetti noti:

sodio (negli eccipienti sodio bicarbonato e croscarmellosa sodica); il medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

IMIGRAN 50 mg Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

sumatriptan succinato 70,0 mg
pari a sumatriptan 50 mg

Eccipienti con effetti noti:

sodio (negli eccipienti sodio bicarbonato e croscarmellosa sodica); il medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

- soluzione iniettabile per uso sottocutaneo
- compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

IMIGRAN iniettabile e compresse è indicato per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania con o senza aura, inclusi gli attacchi acuti di emicrania associati al periodo mestruale.

IMIGRAN iniettabile è anche indicato per il trattamento della cefalea a grappolo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Tutte le forme farmaceutiche

Sumatriptan non deve essere usato nella profilassi. La dose raccomandata di sumatriptan non deve essere superata.

Compresse rivestite con film

Sumatriptan è raccomandato in monoterapia per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania e non deve essere somministrato in concomitanza con ergotamina o derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia di assumere sumatriptan il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania. Il medicinale è efficace allo stesso modo in qualsiasi momento dell'attacco venga assunto.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Si consiglia di assumere sumatriptan il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania o dei sintomi associati, quali nausea, vomito o fotofobia. Il medicinale è efficace allo stesso modo in qualsiasi momento dell'attacco venga assunto.

L'efficacia del sumatriptan è indipendente dal tempo intercorso fra l'insorgenza dell'attacco e l'inizio del trattamento.

La somministrazione durante la fase di aura prima che si manifestino altri sintomi può non prevenire l'insorgenza della cefalea.

Popolazioni

Compresse rivestite con film

▪ *Adulti*

La dose raccomandata di sumatriptan per via orale è di una compressa da 50 mg. Alcuni pazienti possono richiedere 25 mg o 100 mg.

Se il paziente non risponde alla prima dose di sumatriptan, non deve essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antiinfiammatori non steroidei. Le compresse di sumatriptan possono essere assunte per gli attacchi successivi.

Se il paziente ha risposto alla prima dose, ma i sintomi si ripresentano, una seconda dose può essere somministrata, purché sia trascorso un intervallo di almeno 2 ore tra le due dosi. Non devono essere assunti più di 300 mg durante le 24 ore.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua. Pazienti con difficoltà di deglutizione possono scegliere di disperdere la compressa di sumatriptan in una piccola quantità di acqua prima dell'assunzione. Le compresse di sumatriptan disperse in acqua hanno un gusto amaro.

▪ *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse (rivestite con film) nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici in questo gruppo di età.

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan compresse (rivestite con film) nei bambini e adolescenti dai 10 ai 17 anni non sono state dimostrate in studi clinici condotti in questo gruppo di età. Pertanto l'uso di sumatriptan compresse (rivestite con film) nei bambini e adolescenti dai 10 ai 17 anni di età non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

▪ *Anziani (età superiore a 65 anni)*

L'esperienza dell'utilizzo delle compresse di sumatriptan in pazienti di età superiore a 65 anni è

limitata. La farmacocinetica non differisce significativamente da quella della popolazione più giovane, ma fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati clinici, l'uso delle compresse di sumatriptan in pazienti di età superiore a 65 anni non è raccomandato.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Sumatriptan iniettabile deve essere somministrato per via sottocutanea utilizzando l'autoiniettore.

I pazienti devono essere avvertiti di osservare strettamente le istruzioni per l'impiego dell'autoiniettore di sumatriptan, specialmente per quanto riguarda lo smaltimento sicuro di siringhe ed aghi.

▪ **Adulti**

EMICRANIA

La dose di sumatriptan iniettabile raccomandata è di una singola iniezione sottocutanea da 6 mg.

Se il paziente non risponde alla prima dose di sumatriptan, non può essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antiinfiammatori non steroidei. Sumatriptan iniettabile può essere assunto per attacchi successivi.

Se il paziente ha risposto alla prima dose, ma i sintomi si ripresentano, una seconda dose può essere somministrata nell'arco delle successive 24 ore, a condizione che vi sia un intervallo minimo di un'ora tra le due dosi.

La dose massima nelle 24 ore è di due iniezioni da 6 mg (12 mg).

CEFALEA A GRAPPOLO

La dose di sumatriptan iniettabile raccomandata è di una singola iniezione sottocutanea da 6 mg per ogni attacco di cefalea a grappolo. La dose massima nelle 24 ore è di due iniezioni da 6 mg (12 mg), con un intervallo minimo di un'ora tra le due dosi.

▪ **Bambini ed adolescenti (al di sotto di 18 anni di età)**

L'uso di sumatriptan iniettabile non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

▪ **Anziani (età superiore a 65 anni)**

L'esperienza dell'utilizzo di sumatriptan in pazienti di età superiore a 65 anni è limitata. La farmacocinetica non differisce significativamente da quella della popolazione più giovane, ma fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati clinici, l'uso di sumatriptan in pazienti di età superiore a 65 anni non è raccomandato.

4.3. **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti che hanno avuto infarto miocardico o che presentano cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o segni o sintomi riconducibili a cardiopatia ischemica.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica.

L'uso di sumatriptan è controindicato nei pazienti con ipertensione moderata e grave e ipertensione lieve non controllata.

La somministrazione concomitante di ergotamina o di derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) o di qualsiasi triptano/agonista dei recettori della 5-idrossitriptamina (5-HT₁) è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) e sumatriptan è controindicata.

Sumatriptan non deve essere utilizzato entro due settimane dall'interruzione della terapia con inibitori della monoamino ossidasi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compresse rivestite con film

Sumatriptan deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Sumatriptan deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania o di cefalea a grappolo.

Allergia al latex (lattice) – La protezione dell'ago della siringa preriempita può contenere gomma lattice naturale secca, che può causare gravi reazioni allergiche.

Sumatriptan iniettabile non deve essere usato per via endovenosa.

Tutte le forme farmaceutiche

L'uso di sumatriptan non è indicato nel trattamento della emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Prima di iniziare il trattamento con sumatriptan, si deve prestare attenzione ad escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (ad esempio accidenti cerebrovascolari (CVA), attacchi ischemici transitori (TIA)) se i pazienti presentano sintomi atipici o se non hanno avuto una diagnosi appropriata all'uso di sumatriptan.

La somministrazione di sumatriptan può essere accompagnata da sintomi transitori, che includono dolore toracico e senso di costrizione, che possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi siano indicativi di una malattia ischemica cardiaca, non devono essere somministrate ulteriori dosi di sumatriptan e deve essere effettuata una appropriata valutazione.

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela in pazienti con ipertensione controllata lieve, in quanto in una piccola proporzione di pazienti sono stati osservati aumenti transitori della pressione sanguigna e della resistenza vascolare periferica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (che comprendeva stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI).

Qualora il trattamento concomitante di sumatriptan con un SSRI/SNRI sia giustificato da un punto di vista clinico, si consiglia una appropriata osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con condizioni che possano alterare significativamente assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco, come nel caso di insufficienza epatica (Child Pugh di grado A o B; vedere paragrafo 5.2 - Popolazioni speciali di pazienti) o renale (vedere paragrafo 5.2).

Sumatriptan deve essere usato con cautela in pazienti con epilessia e/o anamnesi di convulsioni o altri fattori di rischio che abbassano il livello di soglia delle convulsioni, in quanto sono state riportate convulsioni in associazione a sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con nota ipersensibilità alle sulfonamidi possono presentare una reazione allergica dopo somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dalla ipersensibilità cutanea all'anafilassi.

L'evidenza di una reattività crociata è limitata, tuttavia si deve esercitare cautela prima di utilizzare sumatriptan in questi pazienti.

Effetti indesiderati possono presentarsi più comunemente durante l'uso concomitante di triptani e preparazioni a base di Erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*).

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se si dovesse presentare o sospettare questa situazione, deve essere richiesto il consiglio del medico e il trattamento deve essere interrotto.

Si deve sospettare una diagnosi di cefalea da abuso di medicinali per la cefalea nei pazienti che presentano di frequente o giornalmente cefalea, malgrado (o a causa del) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per cardiopatia ischemica, inclusi quei pazienti che sono forti fumatori o che utilizzano terapie sostitutive a base di nicotina, senza prima effettuare una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare considerazione deve essere riservata alle donne in post-menopausa e agli uomini di età superiore ai 40 anni nei quali siano presenti questi fattori di rischio. Tuttavia queste valutazioni possono non identificare ogni paziente che abbia una patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci gravi in pazienti senza una patologia cardiovascolare di base.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi è evidenza di interazioni con propranololo, flunarizina, pizotifene od alcol.

Le preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁ possono dare reazioni vasospastiche prolungate. I dati relativi ad interazioni con queste preparazioni sono limitati. Esiste la possibilità teorica di un aumento del rischio di vasospasmo coronarico, pertanto la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Il periodo di tempo che deve intercorrere tra l'uso di sumatriptan e preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁ non è noto. Questo dipenderà anche dalle dosi e dai tipi di prodotti utilizzati. Gli effetti possono essere additivi. Si consiglia di attendere almeno 24 ore dopo l'utilizzo di preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁ prima di somministrare sumatriptan. Per contro, si consiglia di attendere almeno sei ore dopo l'utilizzo di sumatriptan prima di somministrare un prodotto contenente ergotamina e almeno 24 ore prima di somministrare un altro triptano/agonista dei recettori 5-HT₁.

Si può verificare una interazione tra sumatriptan e i farmaci IMAO, e la somministrazione in concomitanza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (che comprendeva stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di SSRI e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata riportata anche a seguito del trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre di gravidanza in oltre 1.000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, essi non hanno rilevato un incremento del rischio di difetti congeniti.

L'esperienza con l'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

Studi sperimentali su animali non indicano effetti teratogeni diretti o effetti pericolosi nello sviluppo peri o postnatale. Comunque possono verificarsi morte embrionale e fetale nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di sumatriptan deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

Allattamento

È stato dimostrato che, a seguito di somministrazione sottocutanea, sumatriptan è escreto nel latte materno. L'esposizione dei lattanti al farmaco può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno durante le 12 ore successive al trattamento, durante tale periodo la quantità di latte materno prodotta deve essere eliminata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

L'emicrania o il trattamento con sumatriptan possono dar luogo a sonnolenza. Ciò può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Si raccomanda cautela nei pazienti che svolgono tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito in base alla classificazione per sistemi ed organi ed alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Alcuni dei sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere sintomi associati all'emicrania.

Tutte le forme farmaceutiche:

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:

reazioni di ipersensibilità, che possono variare dalla ipersensibilità cutanea (quale l'orticaria) all'anafilassi.

Patologie del sistema nervoso

Comune:

capogiri, sonnolenza, disturbi sensoriali comprese parestesia e ipoestesia.

Non nota:

convulsioni, sebbene alcuni di questi casi si siano verificati in pazienti con anamnesi di convulsioni o di condizioni concomitanti predisponenti alle convulsioni. Vi sono anche segnalazioni in pazienti per i quali tali fattori predisponenti non sono evidenti.

Tremore, distonia, nistagmo, scotoma.

Patologie dell'occhio

Non nota:

tremolio della vista, diplopia, visione ridotta. Perdita della visione, inclusi casi di difetti permanenti. Tuttavia, disturbi oculari possono anche manifestarsi durante lo stesso attacco di emicrania.

Patologie cardiache

Non nota: bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, alterazioni transitorie dell'ECG di tipo ischemico, vasospasmo coronarico, angina, infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie vascolari

Comune: aumento transitorio della pressione arteriosa che insorge subito dopo la somministrazione. Arrossamento.

Non nota: ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e vomito sono stati segnalati in alcuni pazienti, ma non è chiaro se ciò sia correlato a sumatriptan o ad alle condizioni pre-esistenti.

Non nota: colite ischemica.

Non nota: diarrea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: sensazione di pesantezza (di solito transitoria, può essere intensa e può interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola). Mialgia.

Non nota: rigidità del collo.

Non nota: artralgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: dolore, sensazione di calore o freddo, pressione o senso di costrizione (questi eventi sono di solito transitori e possono essere intensi e possono interessare qualsiasi parte del corpo inclusi torace e gola); senso di debolezza, affaticamento (entrambi questi eventi sono in gran parte di intensità da lieve a moderata e transitori).

Esami diagnostici

Molto raro: sono state osservate occasionalmente lievi alterazioni negli esami di funzionalità epatica.

Disturbi psichiatrici

Non nota: ansia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: iperidrosi.

Solo Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo:

Gli effetti indesiderati più comuni associati al trattamento con sumatriptan somministrato per via sottocutanea sono:

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: dolore transitorio al sito di iniezione.
Molto comune: Sono stati anche riportati, nel sito di iniezione, senso di bruciore, edema, eritema, ecchimosi e sanguinamento.

Sebbene non siano disponibili dati di confronto diretto, rossore, parestesie, calore, sensazione di pressione e pesantezza possono essere più comuni dopo la somministrazione di sumatriptan iniettabile.

Di contro, nausea, vomito e affaticamento sembrano essere meno frequenti dopo somministrazione di sumatriptan iniettabile rispetto alle compresse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

Compresse rivestite con film

Dosi fino a 100 mg per via orale non sono state associate ad effetti collaterali diversi da quelli sopracitati.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Vi sono state segnalazioni di sovradosaggio con sumatriptan iniettabile.

Pazienti hanno ricevuto singole iniezioni sottocutanee fino a 12 mg senza significativi effetti avversi. Dosi fino a 16 mg per via sottocutanea non sono state associate ad effetti collaterali diversi da quelli sopracitati.

Trattamento

Tutte le forme farmaceutiche

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno dieci ore e, se necessario, deve essere adottata l'opportuna terapia di supporto. Non si conoscono gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di sumatriptan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici agonisti selettivi dei recettori 5HT₁.
Codice ATC: N02CC01

Meccanismo d'azione

Il sumatriptan è un agonista selettivo vascolare dei recettori 5HT_{1D} della serotonina, privo quindi di interferenza con gli altri sottotipi di recettori serotoninergici (5HT₂ - 5HT₇). Il recettore 5HT_{1D} è stato

individuato prevalentemente a livello dei vasi cerebrali e media la vasocostrizione. Studi di farmacologia animale hanno dimostrato che sumatriptan agisce costringendo selettivamente la circolazione delle arterie carotidiche senza modificare il flusso ematico cerebrale. La circolazione carotidea irrori i tessuti extra ed intracranici come le meningi e si ritiene che la dilatazione di questi vasi e/o la formazione di edema sia alla base del meccanismo patogenetico dell'emicrania nell'uomo. Inoltre l'evidenza sperimentale dagli studi nell'animale suggerisce che sumatriptan possa inibire l'attività del nervo trigemino. Entrambe queste azioni (vasocostrizione cranica ed inibizione dell'attivazione sul nervo trigemino) possono contribuire all'azione antiemicranica di sumatriptan nell'uomo.

Effetti farmacodinamici

La risposta clinica inizia 10-15 minuti dopo l'iniezione sottocutanea di 6 mg, 15 minuti dopo una dose da 20 mg somministrata per via intranasale e circa 30 minuti a seguito di una dose per via rettale da 25 mg.

A seguito della somministrazione delle compresse rivestite con film da 50 mg o 100 mg, l'inizio del sollievo dal dolore si è verificato rispettivamente dopo 30 e 20 minuti in una piccola percentuale di soggetti e la percentuale di soggetti che rispondevano alla terapia, con sollievo dal dolore nell'arco di due ore, aumentava progressivamente fino al 67% e 72% di soggetti, in confronto al 42% dei soggetti trattati con placebo. In una piccola percentuale di pazienti, la completa libertà dal dolore iniziava rispettivamente dopo 33 e 26 minuti, e la percentuale continuava ad aumentare fino al 40% ed al 47% dei soggetti liberi da dolore nell'arco di due ore, in confronto al 15% dei soggetti trattati con placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di sumatriptan non appare essere influenzato in modo significativo dagli attacchi di emicrania.

Assorbimento

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Dopo somministrazione per via sottocutanea il sumatriptan presenta una biodisponibilità media elevata (96%); le concentrazioni sieriche al picco vengono raggiunte in 25 minuti.

Dopo una dose sottocutanea di 6 mg, la media delle concentrazioni al picco è di 72 ng/ml.

Comprese rivestite con film

Dopo una dose di 100 mg la media delle concentrazioni plasmatiche al picco è di 54 ng/ml. La biodisponibilità assoluta media, a seguito di somministrazione orale, è del 14%; ciò è dovuto in parte al metabolismo presistemico ed in parte ad assorbimento incompleto.

La Cmax di sumatriptan è aumentata del 15% a seguito di somministrazione delle compresse rivestite con film assunte con un pasto ad elevata concentrazione lipidica.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è basso (14-21%); il volume medio totale di distribuzione è di 170 litri.

Metabolismo

Il metabolita maggiore, il derivato acido indolo acetico analogo di sumatriptan, è escreto principalmente nelle urine, nelle quali è presente sia sotto forma di acido libero che di glucuronide coniugato. Non ha alcuna attività nota 5HT1 o 5HT2. Non sono stati identificati metaboliti minori.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa due ore.

La clearance plasmatica totale media è approssimativamente 1160 ml/min, la clearance plasmatica renale media è di circa 260 ml/min.

La clearance non renale è circa l'80% di quella totale. Il sumatriptan viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo ossidativo mediato dalla monoamino ossidasi A.

Popolazioni speciali di pazienti

Comprese rivestite con film

Insufficienza epatica

A seguito di somministrazione orale, la clearance pre-sistemica risulta ridotta nei pazienti con insufficienza epatica, dando luogo ad un aumento dei livelli plasmatici di sumatriptan (vedere paragrafo 4.4).

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

Insufficienza epatica

E' stato valutato l'effetto della malattia epatica moderata (Child Pugh grado B) sulla farmacocinetica di sumatriptan somministrato per via sottocutanea. Non vi sono state differenze significative della farmacocinetica di sumatriptan somministrato per via sottocutanea in soggetti con insufficienza epatica moderata in confronto a controlli sani (vedere paragrafo 4.4).

Studi clinici

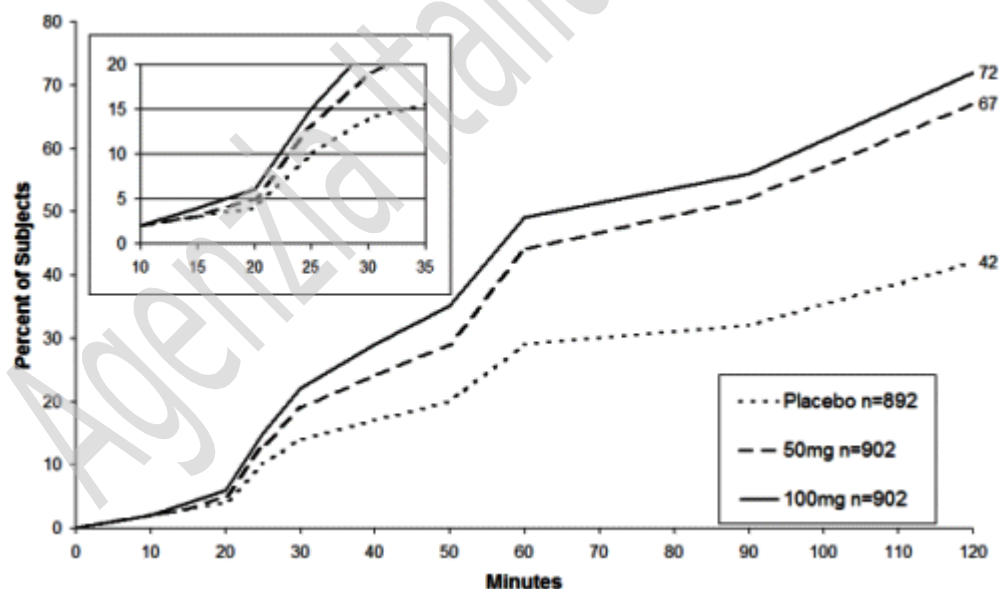
Comprese rivestite con film

Il tempo di insorgenza dell'effetto terapeutico di sumatriptan compresse rivestite con film da 50 mg e 100 mg è stato valutato nell'adulto in due studi, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo, identici nel disegno. I dati provenienti da questi studi sono stati combinati per ottenere singoli risultati per ciascun *endpoint*. Nel complesso, in 2696 soggetti con dolore emicranico da moderato a grave sono stati riportati il tempo per raggiungere il sollievo dal dolore e il tempo per ottenere la completa libertà dal dolore nei gruppi trattati con sumatriptan 50 mg, 100 mg e placebo. Le curve relative al tempo per raggiungere il sollievo dal dolore (definito come una riduzione nella gravità del dolore da moderato o grave a lieve o assenza) sono state generate per sumatriptan e placebo per un periodo di due ore dopo l'assunzione del trattamento. L'intervallo temporale di insorgenza del sollievo dal dolore è stato definito come il tempo più precoce in cui la significatività statistica, in confronto con placebo, è stata raggiunta e in seguito mantenuta in tutti i successivi tempi sulla curva da 0 a 2 ore.

La libertà dal dolore (definita come riduzione dell'intensità del dolore da grave o moderato a nessun dolore) è stata valutata utilizzando la stessa metodologia (vedere Effetti farmacodinamici).

La percentuale di soggetti che ottenevano il sollievo dal dolore (Figura 1) o libertà dal dolore (Figura 2) entro due ore dal trattamento è stata significativamente più alta nei soggetti che hanno ricevuto sumatriptan (50 mg o 100 mg) in confronto a quelli che hanno ricevuto placebo ($p < 0,001$).

Figura 1: Tempo per raggiungere il sollievo dal dolore nelle due ore post trattamento

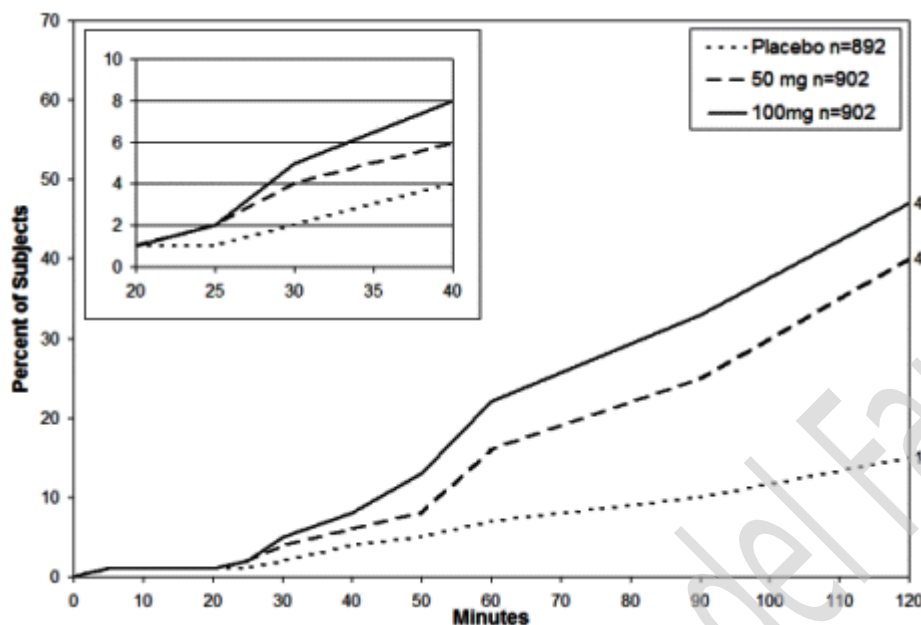


Kaplan-Meier plot basato su dati combinati da due studi, ognuno dei quali ha fornito evidenza di efficacia. Il riquadro nella Figura 1 mostra la percentuale di soggetti con sollievo dal dolore durante i primi 10-25 minuti dopo il trattamento.

Dall'analisi dei dati combinati, l'intervallo temporale di comparsa del sollievo dal dolore per sumatriptan compresse rivestite con film 50 mg e 100 mg è risultato di 30 minuti e 20 minuti,

rispettivamente. Da questo punto temporale in poi, la percentuale dei soggetti che rispondevano continuava ad aumentare, fino al 67% e al 72% dei soggetti che raggiungevano il sollievo dal dolore, per 50 mg e 100 mg rispettivamente, dopo due ore dal trattamento, in confronto al 42% dei soggetti del gruppo placebo (Figura 1).

Figura 2: Tempo per raggiungere la libertà dal dolore nelle due ore dopo il trattamento



Kaplan-Meier plot basato su dati combinati da due studi, ognuno dei quali ha fornito evidenza di efficacia. Il riquadro nella Figura 2 mostra la percentuale di soggetti liberi da dolore durante i primi 20-40 minuti dopo il trattamento.

Dall'analisi dei dati combinati l'intervallo temporale di insorgenza della libertà dal dolore per sumatriptan compresse rivestite con film 50 mg e 100 mg è risultato di 33 minuti e 26 minuti, rispettivamente. Da questo punto temporale in poi, la percentuale dei soggetti che rispondevano continuava ad aumentare, fino a raggiungere una percentuale del 40% e del 47% dei soggetti liberi dal dolore, per i 50 mg e i 100 mg rispettivamente, a 2 ore dopo il trattamento, in confronto al 15% dei soggetti del gruppo placebo (Figura 2).

Sumatriptan compresse rivestite con film non è stato studiato negli adolescenti, tuttavia un certo numero di studi clinici controllati con placebo, hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di sumatriptan compresse standard in più di 650 bambini e adolescenti emicranici di età dai 10 ai 17 anni. Questi studi non sono riusciti a dimostrare una differenza statisticamente significativa nel sollievo dal mal di testa a due ore tra placebo e sumatriptan a qualsiasi dose. Il profilo degli effetti indesiderati di sumatriptan orale nei bambini e negli adolescenti di età dai 10 ai 17 anni è stato simile a quello riportato negli studi nella popolazione adulta.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi, mutagenesi

Sumatriptan negli studi *in vitro* e nell'animale è risultato privo di attività genotossica e cancerogena.

Tossicità riproduttiva

Compresse

In uno studio sulla fertilità nel ratto, dosi orali di sumatriptan, che hanno dato luogo a livelli plasmatici di circa 200 volte superiori rispetto a quelli osservati nell'uomo dopo una dose orale di 100 mg, risultavano associati ad una riduzione nel successo della inseminazione.

Questo effetto non si è presentato durante uno studio effettuato per via sottocutanea, dove i livelli plasmatici massimi sono stati 150 volte circa quelli nell'uomo per via orale.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

In uno studio sulla fertilità nel ratto, dosi orali di sumatriptan che hanno dato luogo a livelli plasmatici di circa 150 volte superiori a quelli osservati nell'uomo dopo una dose di 6 mg per via sottocutanea, risultavano associati ad una riduzione nel successo della inseminazione.

Questo effetto non si è presentato durante uno studio effettuato per via sottocutanea, dove i livelli plasmatici massimi sono stati 100 volte circa quelli nell'uomo per via orale.

Gravidanza ed allattamento

Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio, e sumatriptan non ha influenzato lo sviluppo post-natale nel ratto.

Somministrato a coniglie gravide durante tutto il periodo dell'organogenesi, sumatriptan ha determinato, occasionalmente, embriofetali a dosi sufficientemente elevate da indurre tossicità nelle madri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

siringhe pre-riempite: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

compresse rivestite con film da 100 mg: calcio fosfato dibasico anidro, cellulosa microcristallina, sodio bicarbonato, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), glicerolo triacetato

compresse rivestite con film da 50 mg: calcio fosfato dibasico anidro, cellulosa microcristallina, sodio bicarbonato, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), glicerolo triacetato, ossido di ferro rosso (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Soluzione iniettabile: 2 anni.

Compresse rivestite con film: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite con film: conservare a temperatura non superiore a 30°C

Siringhe pre-riempite: conservare nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Dopo l'uso non disperdere nell'ambiente i contenitori vuoti.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo:

- 2 siringhe pre-riempite da 6 mg con autoiniettore PENKIT

Compresse rivestite con film

- 4 compresse rivestite con film da 100 mg in blister PA-Al-PVC/carta-Al

- 4 compresse rivestite con film da 50 mg in blister PA-Al-PVC/carta-Al

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aghi e siringhe possono essere pericolosi e devono essere eliminati in modo corretto e sicuro.

I pazienti devono essere avvertiti di osservare strettamente le istruzioni per l'impiego dell'autoiniettore di sumatriptan, specialmente per quanto riguarda lo smaltimento sicuro di siringhe ed aghi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IMIGRAN 6 mg/0,5 ml Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 2 siringhe pre-riempite con autoiniettore PENKIT	A.I.C.: 027975061
IMIGRAN 100 mg Compresse rivestite con film – 4 compresse	A.I.C.: 027975059
IMIGRAN 50 mg Compresse rivestite con film – 4 compresse	A.I.C.: 027975073

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

IMIGRAN 6 mg Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 2 siringhe pre-riempite con autoiniettore
PENKIT: 27 luglio 1993 / dicembre 2006
IMIGRAN 100 mg Compresse rivestite con film: 28 novembre 1991 / dicembre 2006
IMIGRAN 50 mg Compresse rivestite con film: 11 luglio 2001 / dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imigran 25 mg Supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una supposta contiene 25 mg di sumatriptan.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte.

Colore bianco, lisce, omogenee e con forma a siluro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Imigran 25 mg Supposte è indicato per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania con o senza aura.

E' particolarmente idoneo per il trattamento di pazienti che, durante l'attacco, soffrano di nausea e vomito.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Sumatriptan non deve essere impiegato nella profilassi. La dose raccomandata di Imigran non deve essere superata.

Imigran è raccomandato come monoterapia per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania e non deve essere somministrato in concomitanza con ergotamina o derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia di assumere Imigran il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania. Il medicinale è efficace allo stesso modo in qualsiasi momento dell'attacco venga assunto.

Adulti (18 anni di età ed oltre)

La dose raccomandata di Imigran Supposte per il trattamento acuto dell'attacco di emicrania è una supposta da 25 mg somministrata per via rettale.

Se il paziente non risponde alla prima dose di Imigran, non deve essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antiinfiammatori non steroidei. Imigran può essere impiegato per gli attacchi successivi.

Se il paziente ha risposto alla prima supposta ma i sintomi si ripresentano, una seconda supposta può essere assunta nelle successive 24 ore, purché sia trascorso un intervallo di almeno due ore tra le due supposte.

Non deve essere superata la dose di due supposte da 25 mg nelle 24 ore.

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

L'uso delle supposte di sumatriptan non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto le supposte di sumatriptan non sono state studiate in questi gruppi di età.

Anziani (di età superiore a 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Imigran Supposte nei pazienti anziani non è stata determinata.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al sumatriptan o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti che hanno avuto infarto miocardico o hanno cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o con segni o sintomi riconducibili a cardiopatia ischemica.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave.

L'uso di sumatriptan è controindicato in pazienti con ipertensione moderata e grave e pazienti con ipertensione lieve non controllata.

La somministrazione concomitante di ergotamina o di derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) o di qualsiasi triptano/agonista dei recettori della 5-idrossitriptamina₁ (5-HT₁) è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) e sumatriptan è controindicata.

Sumatriptan non deve essere utilizzato entro 2 settimane dall'interruzione della terapia con inibitori delle monoamino ossidasi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Imigran Supposte deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania.

Sumatriptan non è indicato per il trattamento dell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Prima di iniziare il trattamento con sumatriptan, si deve prestare attenzione ad escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (es. CVA, TIA) se il paziente presenta sintomi atipici o per i pazienti ai quali non sia stata fatta un'appropriate diagnosi per l'uso di sumatriptan.

La somministrazione di sumatriptan può essere associata a sintomi transitori, che includono dolore toracico e senso di costrizione, che possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi siano indicativi di una malattia ischemica cardiaca, non devono essere somministrate ulteriori dosi di sumatriptan e deve essere effettuata un'appropriate valutazione.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti nei quali siano presenti fattori di rischio di malattia ischemica cardiaca, compresi quei pazienti forti fumatori o che usino trattamenti sostitutivi della nicotina, senza averli prima sottoposti ad una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3).

Particolare considerazione deve essere riservata alle donne in post-menopausa e agli uomini di età superiore ai 40 anni nei quali siano presenti questi fattori di rischio. Tali valutazioni tuttavia, possono non identificare ogni paziente che abbia una patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci gravi in pazienti senza una patologia cardiovascolare di base.

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela in pazienti con ipertensione controllata lieve, in quanto in una piccola proporzione di pazienti sono stati osservati aumenti transitori della pressione sanguigna e della resistenza vascolare periferica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (comprendente stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI) e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRI).

Qualora il trattamento concomitante di sumatriptan con un SSRI/SNRI sia clinicamente richiesto, si consiglia una appropriata osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con condizioni che possano influenzare assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco, come nel caso di compromissione della funzionalità epatica (da lieve a moderata (Child Pugh grado A o B); vedere paragrafo 5.2) o renale (vedere paragrafo 5.2).

Sumatriptan deve essere usato con cautela in pazienti con epilessia e/o anamnesi di convulsioni o altri fattori di rischio che abbassano il livello di soglia delle convulsioni, in quanto sono state riportate convulsioni in associazione a sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con ipersensibilità nota alle sulfonamidi possono presentare una reazione allergica a seguito della somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dalla ipersensibilità cutanea all'anafilassi. L'evidenza di una reattività crociata è limitata, tuttavia si deve esercitare cautela prima di utilizzare sumatriptan in questi pazienti.

Effetti indesiderati possono presentarsi più comunemente durante l'uso concomitante di triptani e preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se si dovesse presentare o sospettare questa situazione, deve essere richiesto il consiglio del medico ed il trattamento deve essere interrotto. Si deve sospettare una diagnosi di abuso di medicinali per la cefalea nei pazienti che presentano di frequente o giornalmente cefalea, malgrado (o a causa del) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non c'è evidenza di interazioni con propranololo, flunarizina, pizotifene od alcool.

I dati relativi ad interazioni con preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁ sono limitati. Esiste la possibilità teorica di un aumento del rischio di vasospasmo coronarico e la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Non è noto il periodo di tempo che deve intercorrere fra l'uso di sumatriptan e preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁. Ciò dipende anche dalle dosi e dai tipi di prodotto utilizzati. Gli effetti possono essere additivi. Si consiglia di attendere almeno 24 ore, dopo l'assunzione di preparati a base di ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁, prima di somministrare sumatriptan. Per contro occorre attendere 6 ore, dopo l'utilizzo di sumatriptan, prima di assumere prodotti contenenti ergotamina e almeno 24 ore prima di assumere un altro triptano/agonista dei recettori 5-HT₁.

Si possono verificare interazioni tra sumatriptan e farmaci IMAO: la somministrazione in concomitanza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (che comprendeva stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un SSRI e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere paragrafo 4.4)

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre di gravidanza in oltre 1.000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, essi non hanno rilevato un incremento nel rischio di difetti congeniti. L'esperienza con l'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

La valutazione degli studi sperimentali condotti negli animali non indica effetti teratogeni diretti o effetti dannosi sullo sviluppo peri- o post-natale. Tuttavia, nel coniglio, può alterare la vitalità embrionofetale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di sumatriptan deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

E' stato dimostrato che, a seguito di somministrazione sottocutanea, sumatriptan è escreto nel latte materno.

L'esposizione dei lattanti al farmaco può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno durante le 12 ore successive al trattamento, durante tale periodo la quantità di latte materno prodotta deve essere eliminata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. L'emicrania o il trattamento con sumatriptan possono dar luogo a sonnolenza. Ciò può influenzare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito suddivisi per classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Alcuni dei sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere sintomi associati all'emicrania.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:

Reazioni di ipersensibilità che variano da ipersensibilità cutanea (quale l'orticaria) all'anafilassi

Patologie del sistema nervoso

Comune:

Vertigini, sonnolenza, disturbi sensoriali comprese parestesia e ipoestesia.

Non nota:

Convulsioni, sebbene alcuni di questi casi si siano verificati in pazienti che avevano anamnesi di convulsioni o condizioni concomitanti predisponenti alle convulsioni. Vi sono anche segnalazioni di pazienti per i quali tali fattori predisponenti non sono evidenti. Tremori, distonia, nistagmo, scotoma.

Patologie dell'occhio

Non nota:

Tremolio della vista, diplopia, visione ridotta. Perdita della visione, inclusi casi di difetti permanenti. Tuttavia, disturbi oculari possono manifestarsi durante gli stessi attacchi di emicrania.

Patologie cardiache

Non nota: Bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, alterazioni transitorie dell'ECG di tipo ischemico, vasospasmo coronarico, angina, infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie vascolari

Comune: Aumento transitorio della pressione arteriosa che insorge subito dopo la somministrazione. Arrossamento.

Non nota: Ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea e vomito si sono verificati in alcuni pazienti, ma non è chiaro se ciò sia correlato a sumatriptan od a condizioni pre-esistenti.

Non nota: Colite ischemica.

Non nota: Diarrea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Sensazione di pesantezza (generalmente transitoria, può essere intensa e può interessare qualsiasi parte del corpo, torace e gola inclusi). Mialgia.

Non nota: Rigidità del collo.

Non nota: Artralgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Dolore, sensazione di calore o freddo, pressione o senso di costrizione (questi sintomi sono generalmente transitori e possono essere intensi e possono interessare qualsiasi parte del corpo, torace e gola inclusi); senso di debolezza, spossatezza (entrambi i sintomi sono per la maggior parte transitori e di intensità da lieve a moderata).

Esami diagnostici

Molto raro: Sono state osservate occasionalmente lievi alterazioni negli esami di funzionalità epatica.

Disturbi psichiatrici

Non nota: Ansia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Iperidrosi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole di sumatriptan fino a 200 mg per via rettale e superiori a 16 mg per via sottocutanea e 400 mg per via orale non sono state associate ad effetti indesiderati diversi da quelli sopracitati.

Volontari in studi clinici hanno ricevuto 50 mg di sumatriptan per via rettale due volte al giorno per 5 giorni senza che si manifestassero effetti indesiderati significativi.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno dieci ore e, se necessario, deve essere adottata l'opportuna terapia di supporto. Non si conoscono gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di sumatriptan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti selettivi dei recettori 5-HT₁, codice ATC: N02CC01.

Sumatriptan è un agonista selettivo dei recettori vascolari della 5-idrossitriptamina₁ (5-HT_{1d}) privo di effetti sugli altri sotto-tipi di recettori 5-HT (5-HT₂, 5-HT₇).

Il recettore 5-HT_{1d} vascolare è stato individuato prevalentemente a livello dei vasi cranici ed è mediatore della vasocostrizione. Nell'animale il sumatriptan agisce costringendo selettivamente la circolazione carotidea che irrori i tessuti extra ed intracranici come le meningi. Si ritiene che la dilatazione e/o la formazione di edema in questi vasi sia alla base del meccanismo patogenetico dell'emicrania nell'uomo. Inoltre l'evidenza sperimentale dagli studi nell'animale suggerisce che sumatriptan inibisce l'attività del nervo trigemino. Sia la vasocostrizione cranica che l'inibizione dell'attività del nervo trigemino possono contribuire all'azione antiemicranica di sumatriptan nell'uomo.

La risposta clinica inizia 30 minuti dopo la somministrazione per via rettale di una dose di 25 mg e la massima efficacia è raggiunta dopo 2 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il sumatriptan viene assorbito rapidamente dopo somministrazione rettale e le concentrazioni plasmatiche al picco vengono raggiunte in 1,5 ore. Dopo una dose rettale di 25 mg la concentrazione massima media è di 25-30 ng/ml. La biodisponibilità rettale media, è del 20% rispetto alla somministrazione sottocutanea, ciò è dovuto in parte al metabolismo presistemico. Vi è un'ampia variabilità tra soggetti nella farmacocinetica delle supposte di sumatriptan.

Il legame alle proteine plasmatiche è basso (14-21%), il volume medio di distribuzione è di 170 litri. L'emivita di eliminazione è circa di 2 ore. La clearance plasmatica media è approssimativamente 1200 ml/min, la clearance plasmatica renale media è di circa 260 ml/min. La clearance non renale è di circa l'80% di quella totale. Sumatriptan viene eliminato principalmente per via metabolica ossidativa mediata da monoamino ossidasi A. Il metabolita maggiore, il derivato acido indolo acetico di sumatriptan, è escreto principalmente nelle urine, nelle quali è presente sia sotto forma di acido libero che di glucuronide; non è nota attività 5HT₁ o 5HT₂. Non sono stati identificati metaboliti minori. La farmacocinetica di sumatriptan somministrato per via rettale non appare modificata significativamente dagli attacchi di emicrania.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani (di età superiore a 65 anni)

La cinetica nell'anziano non è stata studiata in maniera sufficiente a giustificare una valutazione circa possibili differenze cinetiche fra volontari giovani ed anziani.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di sumatriptan dopo una dose orale (50 mg) e una dose sottocutanea (6 mg) è stata studiata in 8 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto a 8 soggetti sani confrontati per sesso, età e peso. A seguito di una dose orale, l'esposizione plasmatica al sumatriptan (AUC e C_{max}) è quasi raddoppiata (aumentata circa dell'80%) nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata

rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale. Non c'è stata differenza tra pazienti con compromissione epatica e soggetti di controllo dopo una dose sottocutanea. Questo indica che la compromissione epatica da lieve a moderata riduce la clearance presistemica e aumenta la biodisponibilità e l'esposizione plasmatica al sumatriptan rispetto ai soggetti sani.

Dato che la somministrazione rettale di una supposta permette di evitare il metabolismo di primo passaggio, i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, ai quali è stata somministrata la supposta, dovrebbero avere esposizioni al sumatriptan comparabili a quelle dei soggetti sani.

La farmacocinetica di sumatriptan in pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni e paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi condotti in animali da laboratorio, a seguito della somministrazione per via rettale di sumatriptan supposte, non si è osservata evidenza di irritazione rettale.

Gli studi sperimentali di tossicità acuta e cronica non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti tossici entro l'intervallo di dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo. In uno studio di fertilità nel ratto è stata osservata una riduzione nel successo dell'inseminazione a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto alla esposizione massima nell'uomo. E' stata osservata embriofetali nei conigli, senza difetti teratogenici marcati.

Nelle prove *in vitro*, e negli studi sugli animali, sumatriptan è privo di attività genotossica e cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Witepsol W 32 (Gliceridi semisintetici solidi)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 2, 4, 6, 12, 18 o 30 supposte contenute in blister di polipropilene/alluminio/polietilene a bassa densità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 supposte da 25 mg	A.I.C.: 027975097
4 supposte da 25 mg	A.I.C.: 027975109
6 supposte da 25 mg	A.I.C.: 027975111

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 febbraio 1997/Marzo 2006

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imigran 10 mg Spray Nasale
Imigran 20 mg Spray Nasale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imigran 10 mg Spray Nasale: erogatore spray di dosi unitarie per somministrazione intranasale. L'erogatore rilascia 10 mg di sumatriptan in 0,1 ml di soluzione acquosa tamponata.

Imigran 20 mg Spray Nasale: erogatore spray di dosi unitarie per somministrazione intranasale. L'erogatore rilascia 20 mg di sumatriptan in 0,1 ml di soluzione acquosa tamponata.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione.

Liquido di colore da giallo pallido a giallo scuro, in flaconcini di vetro dotati di applicatore per la somministrazione di una singola dose di spray nasale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Imigran Spray Nasale è indicato per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania con o senza aura.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Imigran Spray Nasale non deve essere impiegato nella profilassi. La dose raccomandata di Imigran non deve essere superata.

Imigran è raccomandato come monoterapia per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania e non deve essere somministrato in concomitanza con ergotamina o derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia di assumere Imigran il più presto possibile dall'inizio dell'attacco di emicrania. Il medicinale è efficace allo stesso modo in qualsiasi momento dell'attacco venga assunto.

Adulti (18 anni di età ed oltre)

La dose ottimale di Imigran Spray Nasale è 20 mg da somministrarsi in una narice. Ciononostante, a causa della variabilità degli attacchi di emicrania e dell'assorbimento di sumatriptan, sia individualmente che fra pazienti, in alcuni soggetti possono essere efficaci 10 mg.

Se il paziente non risponde alla prima dose di Imigran, non deve essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi, l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antiinfiammatori non steroidei. Imigran può essere impiegato per gli attacchi successivi.

Se il paziente ha risposto alla prima dose ma i sintomi si ripresentano, una seconda dose può essere assunta nelle successive 24 ore, purché sia trascorso un intervallo di almeno 2 ore tra le due dosi.

Non superare la dose di 2 inalazioni da 20 mg di Imigran Spray Nasale nelle 24 ore.

Adolescenti (12-17 anni di età)

L'uso di sumatriptan negli adolescenti deve essere su consiglio di uno specialista o di un medico che abbia una specifica esperienza nel trattamento dell'emicrania, tenendo in considerazione le linee guida locali.

La dose raccomandata di Imigran Spray Nasale è 10 mg da somministrarsi in una narice.

Se il paziente non risponde alla prima dose di Imigran, non deve essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco. In questi casi l'attacco può essere trattato con paracetamolo, acido acetilsalicilico o farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Imigran può essere impiegato per gli attacchi successivi.

Se il paziente ha risposto alla prima dose, ma la sintomatologia si ripresenta, una seconda dose può essere assunta nelle successive 24 ore, purché sia trascorso un intervallo di almeno 2 ore tra le due dosi.

Non superare la dose di 2 inalazioni da 10 mg di Imigran Spray Nasale nelle 24 ore.

Bambini (di età inferiore a 12 anni)

L'utilizzo di Imigran Spray Nasale in bambini al di sotto di 12 anni di età non è raccomandato a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

Anziani (di età superiore a 65 anni)

Non esiste esperienza sull'uso Imigran Spray Nasale in pazienti di età superiore a 65 anni. Non è stata sufficientemente studiata la farmacocinetica in pazienti anziani. Pertanto l'uso di sumatriptan non è raccomandato fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al sumatriptan o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti che hanno avuto infarto miocardico o hanno cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), vasculopatie periferiche o segni o sintomi riconducibili a cardiopatia ischemica.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con anamnesi di accidenti cerebrovascolari (CVA) o attacchi ischemici transitori (TIA).

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave.

L'uso di sumatriptan è controindicato in pazienti con ipertensione moderata e grave e pazienti con ipertensione lieve non controllata.

La somministrazione concomitante di ergotamina o di derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) o di qualsiasi triptano/agonista dei recettori 5-idrossitriptamina₁ (5-HT₁) è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) e sumatriptan è controindicata.

Imigran non deve essere utilizzato entro 2 settimane dall'interruzione della terapia con inibitori delle

monoamino ossidasi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Imigran deve essere utilizzato solo dopo che sia stata fatta una diagnosi certa di emicrania.
Sumatriptan non è indicato per il trattamento dell'emicrania emiplegica, basilare od oftalmoplegica.

Prima di iniziare il trattamento con sumatriptan, si deve prestare attenzione ad escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (es. CVA, TIA) se il paziente presenta sintomi atipici o per i pazienti ai quali non sia stata fatta un'appropriate diagnosi per l'uso di sumatriptan.

La somministrazione di sumatriptan può essere associata a sintomi transitori, che includono dolore toracico e senso di costrizione, che possono essere intensi e interessare la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi siano indicativi di una malattia ischemica cardiaca, non devono essere somministrate ulteriori dosi di sumatriptan e deve essere effettuata un'appropriate valutazione.

Sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti nei quali siano presenti fattori di rischio di ischemia cardiaca, inclusi quei pazienti che sono forti fumatori o che utilizzano terapie sostitutive a base di nicotina, senza averli prima sottoposti ad una valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare considerazione deve essere riservata alle donne in post-menopausa e agli uomini di età superiore ai 40 anni nei quali siano presenti questi fattori di rischio. Tali valutazioni tuttavia, possono non identificare ogni paziente che abbia una patologia cardiaca e, in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci gravi in pazienti senza una patologia cardiovascolare di base e in adolescenti (vedere paragrafo 4.8).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela in pazienti con ipertensione controllata lieve, in quanto in una piccola proporzione di pazienti sono stati osservati aumenti transitori della pressione sanguigna e della resistenza vascolare periferica (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (che comprendeva stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI) e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI).

Qualora il trattamento concomitante di sumatriptan con un SSRI/SNRI sia clinicamente richiesto, si consiglia una appropriate osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con condizioni che possano alterare significativamente assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco, come nel caso di compromissione della funzionalità epatica (da lieve a moderata (Child Pugh grado A o B); vedere paragrafo 5.2) o renale (vedere paragrafo 5.2).

Sumatriptan deve essere usato con cautela in pazienti con epilessia e/o anamnesi di convulsioni o altri fattori di rischio che abbassano il livello di soglia delle convulsioni, in quanto sono state riportate convulsioni in associazione a sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con ipersensibilità nota alle sulfonamidi possono presentare una reazione allergica a seguito della somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dalla ipersensibilità cutanea all'anafilassi.

L'evidenza di una reattività crociata è limitata, tuttavia si deve esercitare cautela prima di utilizzare sumatriptan in questi pazienti.

Effetti indesiderati possono presentarsi più comunemente durante l'uso concomitante di triptani e preparazioni erboristiche contenenti Erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*).

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se si dovesse

presentare o sospettare questa situazione, deve essere richiesto il consiglio del medico ed il trattamento deve essere interrotto. Si deve sospettare una diagnosi di abuso di medicinali per la cefalea nei pazienti che presentano di frequente o giornalmente cefalea, malgrado (o a causa del) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi è evidenza di interazioni con propranololo, flunarizina, pizotifene od alcool.

I dati relativi ad interazioni con preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁ sono limitati. Esiste la possibilità teorica di un aumento del rischio di vasospasmo coronarico e la somministrazione concomitante è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Non è noto il periodo di tempo che deve intercorrere fra l'uso di sumatriptan e preparazioni contenenti ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁. Ciò dipende anche dalle dosi e dai tipi di prodotto utilizzati. Gli effetti possono essere additivi. Si consiglia di attendere almeno 24 ore, dopo l'assunzione di preparati a base di ergotamina o altri triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁, prima di somministrare sumatriptan. Per contro occorre attendere 6 ore, dopo l'utilizzo di sumatriptan, prima di assumere prodotti contenenti ergotamina e almeno 24 ore prima di assumere un altro triptano/agonista dei recettori 5-HT₁.

Si possono verificare interazioni tra sumatriptan e farmaci IMAO e la somministrazione in concomitanza è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (che comprendeva stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso di un SSRI e sumatriptan. La sindrome serotoninergica è stata segnalata a seguito di trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre di gravidanza in oltre 1.000 donne. Sebbene questi dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, essi non hanno rilevato un incremento nel rischio di difetti congeniti. L'esperienza con l'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

La valutazione degli studi sperimentali condotti negli animali non indica effetti teratogeni diretti o effetti dannosi sullo sviluppo peri o post-natale. Tuttavia, nel coniglio, può alterare la vitalità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di sumatriptan deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

E' stato dimostrato che, a seguito di somministrazione sottocutanea, sumatriptan è escreto nel latte materno. L'esposizione dei lattanti al farmaco può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno durante le 12 ore successive al trattamento, durante tale periodo la quantità di latte materno prodotta deve essere eliminata.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. L'emicrania o il trattamento con sumatriptan possono dar luogo a sonnolenza. Ciò può influenzare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito suddivisi per classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Alcuni dei sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere sintomi associati all'emicrania.

Effetti indesiderati riportati negli adulti sono stati osservati anche negli adolescenti. Questi includono segnalazioni molto rare di vasospasmo delle arterie coronariche ed infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità che variano da ipersensibilità cutanea (quale l'orticaria) all'anafilassi.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: disgeusia/sapore sgradevole.

Comune: vertigini, sonnolenza, disturbi sensoriali comprese parestesia e ipoestesia.

Non nota: convulsioni, sebbene alcuni di questi casi si siano verificati in pazienti che avevano anamnesi di convulsioni o condizioni concomitanti predisponenti alle convulsioni. Vi sono anche segnalazioni di pazienti per i quali tali fattori predisponenti non sono evidenti. Tremori, distonia, nistagmo, scotoma.

Patologie dell'occhio

Non nota: tremolio della vista, diplopia, visione ridotta. Perdita della visione, inclusi casi di difetti permanenti. Tuttavia, disturbi oculari possono manifestarsi durante gli stessi attacchi di emicrania.

Patologie cardiache

Non nota: bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, alterazioni transitorie dell'ECG di tipo ischemico, vasospasmo coronarico, angina, infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie vascolari

Comune: aumento transitorio della pressione arteriosa che insorge subito dopo la somministrazione. Arrossamento.

Non nota: ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: a seguito di somministrazione di sumatriptan spray nasale sono state riportate sensazioni lievi e transitorie di irritazione o bruciore nel naso o nella gola o epistassi. Dispnea.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e vomito si sono verificati in alcuni pazienti, ma non è chiaro se ciò sia correlato a sumatriptan od a condizioni pre-esistenti.

Non nota: colite ischemica.

Non nota: diarrea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: sensazione di pesantezza (generalmente transitoria, può essere

intensa e può interessare qualsiasi parte del corpo, torace e gola inclusi). Mialgia.

Non nota: rigidità del collo.

Non nota: artralgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: dolore, sensazione di calore o freddo, pressione o senso di costrizione (questi sintomi sono generalmente transitori e possono essere intensi e possono interessare qualsiasi parte del corpo, inclusi torace e gola); senso di debolezza, spossatezza (entrambi i sintomi sono per la maggior parte transitori e di intensità da lieve a moderata).

Esami diagnostici

Molto raro: sono state osservate occasionalmente lievi alterazioni negli esami di funzionalità epatica.

Disturbi psichiatrici

Non nota: ansia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: iperidrosi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Dosi singole di sumatriptan fino a 40 mg per via nasale e superiori a 16 mg per via sottocutanea e 400 mg per via orale non sono state associate ad effetti indesiderati diversi da quelli sopracitati.

Volontari in studi clinici hanno ricevuto 20 mg di sumatriptan per via nasale tre volte al giorno per 4 giorni senza che si manifestassero effetti indesiderati significativi.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno 10 ore e, se necessario, deve essere adottata l'opportuna terapia di supporto. Non si conoscono gli effetti dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche di sumatriptan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti selettivi dei recettori 5-HT₁, codice ATC: N02CC01.

Sumatriptan è un agonista selettivo dei recettori vascolari della 5-idrossitriptamina-₁ (5-HT_{1d}) privo di effetti sugli altri sottotipi di recettori 5-HT (5-HT₂ - 5-HT₇). Il recettore 5-HT_{1d} vascolare è stato individuato prevalentemente a livello dei vasi cranici ed è mediatore della vasocostrizione.

Nell'animale il sumatriptan agisce costringendo selettivamente la circolazione carotidea che irrori i tessuti extra ed intracranici come le meningi. Si ritiene che la dilatazione e/o la formazione di edema in questi vasi sia alla base del meccanismo patogenetico dell'emicrania nell'uomo. Inoltre l'evidenza sperimentale dagli studi nell'animale suggerisce che sumatriptan inibisca l'attività del nervo trigemino.

Sia la vasocostrizione cranica che l'inibizione dell'attività del nervo trigemino possono contribuire all'azione antiemigranica di sumatriptan nell'uomo.

La risposta clinica inizia 15 minuti dopo l'assunzione per via endonasale di una dose di 20 mg.

Imigran Spray Nasale, grazie alla sua via di somministrazione, risulta particolarmente idoneo per il trattamento di pazienti che, durante l'attacco, soffrono di nausea e vomito.

L'effetto del trattamento è minore negli adolescenti rispetto agli adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il sumatriptan viene assorbito rapidamente dopo somministrazione intranasale e il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime è di 1,5 ore (range: 0,25-3) nell'adulto e 2 ore (range: 0,5-3) nell'adolescente. Dopo una dose di 20 mg la media della concentrazione massima è di 13 ng/ml. La biodisponibilità intranasale media, relativa alla somministrazione sottocutanea è circa il 16%, parzialmente conseguente a metabolismo presistemico.

Il legame alle proteine plasmatiche è basso (14-21%), il volume medio di distribuzione è di 170 litri. L'emivita di eliminazione è circa di 2 ore. La media della *clearance* plasmatica totale è approssimativamente 1160 ml/min e la media della *clearance* plasmatica renale è di circa 260 ml/min.

Uno studio di farmacocinetica in soggetti adolescenti (12-17 anni) ha dimostrato che, dopo somministrazione intranasale di una dose da 20 mg, la media delle concentrazioni plasmatiche massime era di 13,9 ng/ml e l'emivita media di eliminazione era di circa 2 ore. Il modello farmacocinetico sulla popolazione ha indicato che la *clearance* ed il volume di distribuzione aumentano all'aumentare della massa corporea nella popolazione adolescente, con conseguente esposizione maggiore negli adolescenti a più basso peso corporeo.

La *clearance* non renale è di circa l'80% di quella totale. Sumatriptan viene eliminato principalmente per via metabolica ossidativa mediata dalla monoamino ossidasi A. Il metabolita maggiore, il derivato acido indolo acetico di sumatriptan, è escreto principalmente nelle urine, nelle quali è presente sia sotto forma di acido libero che di glucuronide. Non è nota attività 5-HT₁ o 5-HT₂. Non sono stati identificati metaboliti minori.

Il profilo farmacocinetico di sumatriptan dopo somministrazione intranasale non ha dimostrato di essere significativamente influenzato dagli attacchi di emicrania.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani (di età superiore a 65 anni)

La cinetica nell'anziano non è stata studiata in maniera sufficiente per poter stabilire possibili differenze cinetiche fra volontari giovani ed anziani.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di sumatriptan dopo una dose orale (50 mg) e una dose sottocutanea (6 mg) è stata

studiata in 8 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto a 8 soggetti sani confrontati per sesso, età e peso. A seguito di una dose orale, l'esposizione plasmatica al sumatriptan (AUC e C_{max}) è quasi raddoppiata (aumentata circa dell'80%) nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti di controllo con funzionalità epatica normale. Non c'è stata differenza tra pazienti con compromissione epatica e soggetti di controllo dopo una dose sottocutanea. Questo indica che la compromissione epatica da lieve a moderata riduce la *clearance* presistemica e aumenta la biodisponibilità e l'esposizione plasmatica al sumatriptan rispetto ai soggetti sani.

A seguito di somministrazione orale, la *clearance* presistemica è ridotta nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata e l'esposizione plasmatica, misurata come C_{max} e AUC, è quasi il doppio. Poiché una porzione della dose in forma di spray nasale viene ingerita, anche i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata possono avere una maggiore esposizione, ma ad un livello inferiore rispetto a quanto osservato dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

La farmacocinetica di sumatriptan in pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni e paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi pre-clinici condotti per verificare il potenziale di irritazione locale ed oculare di sumatriptan in formulazione spray nasale, non si è osservata negli animali di laboratorio irritazione nasale né irritazione oculare quando lo spray è stato applicato direttamente negli occhi dei conigli.

Gli studi sperimentali di tossicità acuta e cronica non hanno mostrato alcuna evidenza di effetti tossici entro l'intervallo di dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo. In uno studio di fertilità nel ratto è stata osservata una riduzione nel successo dell'inseminazione a livelli di esposizione sufficientemente in eccesso rispetto alla esposizione massima nell'uomo. È stata osservata embrioletalità nei conigli, senza difetti teratogeni marcati.

Nelle prove *in vitro* e negli studi sugli animali, sumatriptan è privo di attività genotossica e cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Potassio fosfato monobasico
Sodio fosfato dibasico anidro
Acido solforico
Sodio idrossido
Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare.

Imigran Spray Nasale deve essere conservato nel blister sigillato, preferibilmente nell'astuccio di cartone, per proteggerlo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore comprende un flaconcino di vetro di tipo I Ph.Eur. con tappo di gomma ed un applicatore.

Imigran 10 mg Spray Nasale: erogatore spray di dosi unitarie contenente 0,1 ml di soluzione. Confezione da 1, 2, 4, 6, 12 o 18 spray.

Imigran 20 mg Spray Nasale: erogatore spray di dosi unitarie contenente 0,1 ml di soluzione. Confezione da 1, 2, 4, 6, 12 o 18 spray.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 Spray monodose da 10 mg

A.I.C.: 027975123

2 Spray monodose da 20 mg

A.I.C.: 027975135

6 Spray monodose da 20 mg

A.I.C.: 027975147

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 febbraio 1997/Marzo 2006

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO