RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imigran 6 mg/0,5 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 0,5 ml de solução isotónica contém 6 mg de sumatriptano, sob a forma de succinato.

Excipiente com efeito conhecido:
Sódio - 1,37 mg/0,5 ml (sob a forma de cloreto de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imigran solução injetável está indicado no tratamento agudo das crises de enxaqueca, com ou sem aura, incluindo o tratamento agudo das crises de enxaqueca associadas ao período menstrual na mulher e no tratamento agudo das cefaleias de Horton.

4.2 Posologia e modo de administração

Imigran solução injetável não deve ser usado como profilático.

A dose recomendada de Imigran solução injetável não deve ser excedida.

Recomenda-se iniciar o tratamento logo ao primeiro sinal de enxaqueca ou sintomas associados, tais como náuseas, vómitos ou fotofobia, mas é igualmente eficaz quando administrado em qualquer fase da crise.

Após início do tratamento, a eficácia do sumatriptano é independente da duração da crise. A administração durante a fase de aura anterior ao aparecimento de outros sintomas pode não evitar o aparecimento da cefaleia.

Posologia
Adultos:

Enxaqueca
A dose recomendada de Imigran solução injetável é de uma única injeção de 6 mg por via subcutânea.
Se o doente não responder à primeira dose de Imigran solução injetável, não deve ser administrada uma segunda dose para a mesma crise. Nestes casos, a crise pode ser tratada com paracetamol, ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides. No entanto, Imigran solução injetável pode ser administrado em crises subsequentes.
Caso o doente tenha respondido à primeira dose, mas ocorra reincidência dos sintomas, pode ser administrada uma segunda dose nas 24 horas seguintes, assegurando um intervalo mínimo de uma hora entre as duas doses. A dose máxima em 24 horas é de duas injeções de 6 mg (12 mg).

Cefaleia de Horton
A dose recomendada de Imigran solução injetável é de uma única injeção de 6 mg por via subcutânea, por cada crise. A dose máxima em 24 horas é de duas injeções de 6 mg (12 mg) assegurando um intervalo mínimo de uma hora entre as duas doses.

Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos)
Imigran solução injetável não é recomendado em crianças e adolescentes devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

Idosos (mais de 65 anos)
A experiência de utilização de sumatriptano em doentes com idade superior a 65 anos é limitada. Apesar da sua farmacocinética não diferir significativamente da farmacocinética de uma população mais jovem, não se recomenda a sua utilização em doentes com mais de 65 anos até estarem disponíveis dados clínicos adicionais.

Modo de administração
Imigran solução injetável deve ser administrado por injeção subcutânea utilizando o autoinjetor.

Os doentes devem ser aconselhados a seguir corretamente as instruções de utilização do autoinjetor descritas no folheto informativo, especialmente no que diz respeito aos cuidados a ter com a destruição segura das seringas e agulhas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- O sumatriptano não deverá ser administrado em doentes com história de enfarte do miocárdio ou com doença cardíaca isquémica, vasospasmo coronário (angina de Prinzmetal), doença vascular periférica ou doentes com sintomas ou sinais consistentes com doença cardíaca isquémica.
- O sumatriptano não deverá ser administrado em doentes com história de acidente vascular cerebral (AVC) ou de Crise Isquémica Transitória (CIT).

- O sumatriptano não deverá ser administrado a doentes com insuficiência hepática grave.
- A utilização de sumatriptano está contraindicada em doentes com hipertensão grave, moderada, ou ligeira se não controlada.
- A utilização de sumatriptano em doentes com administração concomitante de ergotamina ou derivados da ergotamina (incluindo metisergide) ou qualquer triptano/agonista dos recetores 5-hidroxitriptamina1 (5-HT1) está contraindicada (ver secção 4.5).
- A administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e sumatriptano está contraindicada.
- O sumatriptano não deve ser utilizado durante as duas semanas após a descontinuação da terapêutica com IMAOs.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Imigran solução injetável só deve ser administrado após diagnóstico evidente de enxaqueca ou cefaleia de Horton. O sumatriptano não está indicado no controlo da enxaqueca hemiplégica, basilar ou oftalmoplégica.

Antes de se iniciar o tratamento com sumatriptano, deve ter-se especial atenção para excluir situações neurológicas potencialmente graves (por ex., AVC, CIT) se o doente apresentar sintomas atípicos ou se não recebeu um diagnóstico apropriado para a utilização de sumatriptano.

Após administração, o sumatriptano pode estar associado a sintomas transitórios incluindo dor precordial e aperto, que poderão ser intensos e atingir a garganta (ver secção 4.8). Nos casos em que se suspeita que tais sintomas poderão indicar doença cardíaca isquémica não deverão ser administradas doses subsequentes de sumatriptano e deverá ser feita uma avaliação adequada.

O sumatriptano não deve ser administrado a doentes com fatores de risco para a doença cardíaca isquémica, incluindo fumadores intensos ou utilizadores de terapêutica de substituição nicotínica, sem uma avaliação prévia da função cardiovascular (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução especial em mulheres na pós-menopausa e homens com idade superior a 40 anos com estes fatores de risco. No entanto, esta avaliação poderá não identificar todos os indivíduos com doença cardíaca, tendo ocorrido muito raramente, efeitos cardíacos graves em indivíduos sem doença cardiovascular prévia.

O sumatriptano deve ser administrado com precaução em doentes com hipertensão ligeira controlada, uma vez que foram observados, numa pequena proporção de doentes, aumentos transitórios da pressão arterial e de resistência vascular periférica (ver secção 4.3).

Durante o período pós-comercialização, foram notificados casos raros de doentes com síndrome da serotonina (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após o uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) e sumatriptano. A síndrome da serotonina foi notificada após o tratamento concomitante com triptanos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (SNRIs).

Caso o tratamento concomitante com sumatriptano e um SSRI/SNRI seja clinicamente necessário, é aconselhável uma observação adequada do doente (ver secção 4.5).

O sumatriptano deve ser administrado com precaução a doentes com situações que possam comprometer significativamente a absorção, o metabolismo ou a excreção do fármaco, tais como insuficiência hepática (Classificação de Child Pugh grau A ou B: ver secção 5.2) ou renal (ver secção 5.2).

O sumatriptano deve ser administrado com precaução em doentes com história de convulsões ou outros fatores de risco que possam diminuir o seu limiar de desenvolvimento de convulsões, uma vez que foram relatadas convulsões associadas ao sumatriptano (ver secção 4.8).

Os doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas podem manifestar uma reação alérgica após administração de sumatriptano. As reações podem variar desde hipersensibilidade cutânea a anafilaxia. A evidência de sensibilidade cruzada é limitada, no entanto, recomenda-se precaução na utilização de sumatriptano nestes doentes.

Imigran solução injetável não deve ser administrado por via intravenosa.

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes durante a utilização concomitante de triptanos com preparações medicinais contendo erva de São João (Hypericum perforatum).

A utilização prolongada de qualquer tipo de analgésico para as cefaleias poderá agravá-las. Caso ocorra ou se suspeite desta situação, deverá ser solicitado aconselhamento médico e o tratamento deverá ser interrompido. Deverá suspeitar-se de diagnóstico de cefaleia por utilização excessiva de medicação em doentes com cefaleias frequentes ou diárias apesar do (ou devido ao) uso regular de medicação para a cefaleia.

Este medicamento contém 1,37 mg de sódio (sob a forma de cloreto de sódio) por 0,5 ml de solução injetável.
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio"

Alergia ao látex - O protetor da agulha da seringa pré-cheia pode conter borracha natural látex seca que tem o potencial de causar reacções alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não há evidência de interações com o propranolol, flunarizina, pizotifeno ou álcool.

A informação sobre a interação com formulações de ergotamina ou outro triptano/agonista dos recetores 5-HT1 é limitada. Teoricamente, existe a possibilidade de aumento do risco de vasospasmo coronário, pelo que está contraindicada a sua administração concomitante *(ver secção 4.3).*

Desconhece-se o período de tempo que deverá decorrer entre a administração de sumatriptano e de formulações contendo ergotamina ou outro triptano/agonista dos

recetores 5-HT1, dependendo também das doses e dos tipos de medicamentos utilizados. Os efeitos poderão ser aditivos. Após a administração de formulações contendo ergotamina ou outro triptano/agonista dos recetores 5-HT1 é aconselhável aguardar no mínimo 24 horas antes de administrar sumatriptano. Inversamente, após utilização de sumatriptano é aconselhável aguardar no mínimo seis horas antes de administrar formulações contendo ergotamina e pelo menos 24 horas antes de administrar outro triptano/agonista dos recetores 5-HT1.

Poderá ocorrer interação entre o sumatriptano e os IMAOs, pelo que está contraindicada a sua administração concomitante *(ver secção 4.3).*

Foram notificados, durante o período de pós-comercialização, casos raros de doentes com síndrome da serotonina (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após utilização de SSRIs e sumatriptano. A síndrome da serotonina também foi notificada após o tratamento concomitante com triptanos e SNRIs *(ver secção 4.4).*

- *Erva de São João* (Hypericum perforatum). A utilização concomitante de preparações medicinais com erva de São João e Imigran solução injetável pode aumentar a probabilidade do aparecimento de efeitos indesejáveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Estão disponíveis dados pós-comercialização de exposição a sumatriptano durante o primeiro trimestre de gravidez, correspondentes a mais de 1000 mulheres. Embora estes dados não contenham ainda informação suficiente para tirar conclusões definitivas, não sugerem um aumento do risco de ocorrência de anomalias congénitas. A experiência de utilização de sumatriptano durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez é limitada.

A avaliação dos estudos experimentais no animal não indica efeitos teratogénicos diretos ou efeitos deletérios sobre o desenvolvimento peri e pós-natal. No entanto, a viabilidade embriofetal poderá ser afetada no coelho (ver secção 5.3). A administração de sumatriptano durante a gravidez deve apenas ser considerada se o benefício esperado para a mãe superar qualquer possível risco para o feto.

Amamentação
Foi demonstrado que o sumatriptano é excretado no leite materno após administração subcutânea. A exposição do lactente pode ser minimizada evitando a amamentação durante 12 horas após o tratamento, período durante o qual qualquer leite materno extraído deverá ser eliminado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Poderá ocorrer sonolência devido à enxaqueca ou ao próprio tratamento com sumatriptano, o que poderá influenciar a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os acontecimentos adversos são apresentados de seguida por sistema de classe de órgãos e frequência. As frequências são definidas do seguinte modo:
Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)
Raros (≥1/10.000, <1/1000)
Muito raros (<1/10.000)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Alguns dos sintomas notificados como efeitos indesejáveis poderão estar associados aos sintomas de enxaqueca.

Doenças do sistema imunitário
Desconhecido: reações de hipersensibilidade desde hipersensibilidade cutânea (como urticária) a casos de anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico
Desconhecido: ansiedade.

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: tonturas, sonolência, perturbações sensoriais incluindo parestesia e hipoestesia.
Desconhecido: convulsões, embora alguns destes casos tenham ocorrido em doentes com história de convulsões, ou predisposição para a ocorrência de convulsões. Existem também relatos de doentes em que não são aparentes estes fatores predisponentes. Tremor, distonia, nistagmo, escotoma.

Afeções oculares
Desconhecido: visão trémula, diplopia, visão reduzida, perda de visão incluindo relatos de defeitos permanentes. No entanto, os distúrbios oculares poderão ocorrer durante a própria crise de enxaqueca.

Cardiopatias
Desconhecido: bradicardia, taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, alterações isquémicas transitórias do ECG, vasospasmo coronário, angina, enfarte do miocárdio (ver secção 4.3 e 4.4).

Vasculopatias
Frequentes: aumento transitório da pressão arterial aparecendo logo após o tratamento, rubor.
Desconhecido: hipotensão, síndrome de Raynaud.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Frequentes: dispneia.

Doenças gastrointestinais
Frequentes: náuseas e vómitos, ocorrendo em alguns doentes embora não seja claro se estes efeitos estão relacionados com o sumatriptano ou com a doença subjacente.
Desconhecido: colite isquémica, diarreia, disfagia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Desconhecido: hiperhidrose.

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: sensação de peso (habitualmente transitório podendo ser intenso e afetar qualquer parte do corpo incluindo o tórax e a garganta). Mialgia
Desconhecido: rigidez do pescoço.
Desconhecido: artralgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequentes: dor, sensação de calor ou frio, pressão ou tensão (estes sintomas são habitualmente transitórios e poderão ser intensos e afetar qualquer parte do corpo incluindo o tórax e a garganta). Sensação de fraqueza, fadiga (ambos os sintomas são transitórios e de intensidade ligeira a moderada).
Desconhecido: dor ativada por trauma, dor inflamatória ativada.

Exames complementares de diagnóstico
Muito raros: foram observados ocasionalmente distúrbios menores nos testes da função hepática.

O efeito indesejável mais frequente associado à administração subcutânea de Imigran solução injetável foi:
Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequentes: dor transitória no local de administração. Foram também referidos sensação de picadas/ardor, inchaço, eritema, contusão e sangramento no local de administração.

Apesar de não estarem disponíveis estudos de comparação direta, o rubor, parestesia e a sensação de calor, pressão e peso podem ser mais frequentes após administração de Imigran solução injetável.
Inversamente as náuseas, vómitos e fadiga parecem ser menos frequentes após administração subcutânea de Imigran solução injetável do que com os comprimidos.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Têm havido alguns relatos de sobredosagem com Imigran solução injetável.

Alguns doentes receberam doses únicas subcutâneas até 12 mg sem efeitos indesejáveis significativos. Doses superiores a 16 mg por via subcutânea não estão associadas com outros efeitos indesejáveis para além dos referidos.

Tratamento
Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado durante pelo menos 10 horas, procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário. Desconhece-se o efeito da hemodiálise ou da diálise peritoneal nas concentrações plasmáticas do sumatriptano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.11- Sistema Nervoso Central. Medicamentos usados na enxaqueca, código ATC: N02CC01.

Mecanismo de ação
Foi demonstrado que o sumatriptano é um agonista seletivo dos recetores vasculares da 5-hidroxitriptamina1 ($5HT_1D$) sem efeito nos outros subtipos de recetores 5HT ($5HT_2$-$5HT_7$). Os recetores $5HT_1D$ vasculares encontram-se predominantemente nos vasos sanguíneos cranianos e medeiam a vasoconstrição.
No animal, o sumatriptano provoca contração seletiva das artérias carotídeas, as quais irrigam tecidos extra e intracranianos tais como as meninges, sem alteração da circulação cerebral. Pensa-se que a dilatação e/ou a formação de edema nestes vasos será o mecanismo fundamental da enxaqueca no Homem. Além disso, a evidência obtida nos estudos no animal sugere que o sumatriptano inibe a atividade do nervo trigémio. Ambas as ações podem contribuir para a ação antienxaqueca do sumatriptano no ser humano.

Eficácia e segurança clínicas
A resposta clínica inicia-se cerca de 10 a 15 minutos após administração subcutânea de 6 mg, 15 minutos após administração de 20 mg por via intranasal e cerca de 30 minutos após administração de 100 mg por via oral ou 25 mg por via retal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do sumatriptano não parece ser significativamente afetada pelas crises de enxaqueca.

O efeito da doença hepática moderada (Classificação de Child Pugh grau B) na farmacocinética do sumatriptano administrado por via subcutânea foi avaliado. Não foram identificadas diferenças significativas na farmacocinética do sumatriptano administrado por via subcutânea em doentes com compromisso hepático moderado quando comparados com controlos saudáveis *(ver secção 4.4).*

Absorção
Após administração subcutânea, o sumatriptano tem uma biodisponibilidade média elevada (96%) atingindo concentrações séricas máximas após 25 minutos. A concentração sérica máxima média após uma dose subcutânea de 6 mg é de 72 ng/ml.

Distribuição
A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (14-21%). O volume de distribuição total médio é de 170 litros.

Biotransformação
O principal metabolito, o ácido indolacético, análogo do sumatriptano, é principalmente excretado pela urina na forma de ácido livre e glucoronido conjugado. Não se lhe conhece atividade 5HT1 ou 5HT2. Não foram identificados outros metabolitos minor.

Eliminação
A semivida de eliminação é de aproximadamente duas horas. A média da depuração plasmática total é de aproximadamente 1160 ml/min e a depuração plasmática renal média é cerca de 260 ml/min. A depuração não renal é cerca de 80% da depuração total. O sumatriptano é eliminado principalmente por metabolismo oxidativo mediado pela monoaminoxidase A.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O sumatriptano não apresentou atividade genotóxica ou carcinogénica em estudos efetuados em sistemas in vitro, nem em estudos no animal.

Num estudo de fertilidade no rato, o sumatriptano foi associado a diminuição no sucesso da inseminação, após administração oral de doses indutoras de níveis plasmáticos cerca de 150 vezes superiores aos observados no ser humano após administração subcutânea de 6 mg. Este efeito não foi observado num outro estudo onde os níveis plasmáticos máximos obtidos após administração subcutânea foram aproximadamente 100 vezes superiores aos valores observados no ser humano após administração subcutânea.

Não foram observados efeitos teratogénicos no rato ou coelho e o sumatriptano não afetou o desenvolvimento pós-natal do rato. Após administração de doses suficientemente elevadas (indutoras de toxicidade materna) a coelhas grávidas durante o período de organogénese, o sumatriptano causou ocasionalmente morte do embrião.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 2 seringas pré-cheias com 0,5 ml de solução isotónica + 1 autoinjetor.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os doentes devem ser aconselhados a seguir corretamente as instruções de utilização do autoinjetor descritas no folheto informativo, especialmente no que diz respeito aos cuidados a ter com a destruição segura das seringas e agulhas.

As agulhas e seringas podem ser perigosas e devem ser utilizadas com segurança e higiene.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque - Miraflores
1495-131 Algés
Portugal
Tel: 21 412 95 00
Fax: 21 412 18 57

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8788604 - 0,5 ml de solução injetável, 6 mg/0,5 ml, 2 seringas pré-cheias de 0,5 ml + autoinjetor

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 1991
Data da última renovação: 18 de março de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10 de dezembro de 2021