

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suvexx 85 mg/ 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 119 mg Sumatriptan-succinat (entsprechend 85 mg Sumatriptan) und 500 mg Naproxen-Natrium (entsprechend 457 mg Naproxen).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 60 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Kapselförmige, mittelblaue Filmtablette mit der Länge, Breite und Dicke von 19 mm x 10 mm x 7 mm sowie der Prägung „85/500“ auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suvexx wird angewendet zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Behandlung mit einem Arzneimittel, das nur einen Wirkstoff enthält, unzureichend ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Suvexx wird angewendet zur Akutbehandlung von Migräne und darf nicht prophylaktisch angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Sumatriptan/Naproxen darf nicht überschritten werden.

Es wird empfohlen, Sumatriptan/Naproxen so früh wie möglich nach dem Beginn des Migränekopfschmerzes einzunehmen, wobei es aber bei Einnahme in jedem Stadium der Kopfschmerzphase wirksam ist.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene beträgt eine Tablette Suvexx 85 mg/500 mg.

Wenn der Patient auf die erste Dosis von Sumatriptan/Naproxen nicht anspricht, sollte für dieselbe Attacke keine zweite Dosis eingenommen werden.

Wenn der Patient auf die erste Dosis von Sumatriptan/Naproxen angesprochen hat, jedoch die Symptome wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden, vorausgesetzt es besteht ein Zeitintervall von mindestens zwei Stunden zwischen den beiden Dosen.

Die maximal empfohlene Dosierung in einem 24-Stunden-Zeitraum sind 2 Tabletten, die in einem Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden. Die Sicherheit einer Behandlung von durchschnittlich mehr als 5 Migräneattacken in einem 30 Tage-Zeitraum ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sumatriptan/Naproxen bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Sumatriptan/Naproxen wurde bei geriatrischen Patienten nicht untersucht, und daher wird die Anwendung in dieser Bevölkerungsgruppe nicht empfohlen. Ältere Patienten leiden eher unter einer altersbedingten herabgesetzten Leber- und Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Wirkung von Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen wurde nicht untersucht. Sumatriptan/Naproxen ist bei Patienten mit mäßiger und schwerer (Child Pugh B und C) Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sumatriptan/Naproxen wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child Pugh A) nicht empfohlen. Wenn es nötig ist, Sumatriptan/Naproxen bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz anzuwenden, darf nur eine Dosis innerhalb eines 24 Stunden-Zeitraums angewendet werden und der Patient muss während der Behandlung überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Wirkung von Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen wurde nicht untersucht. Sumatriptan/Naproxen ist bei Patienten mit einer GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz darf nur eine Dosis innerhalb eines 24 Stunden-Zeitraums angewendet werden und der Patient muss während der Behandlung überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Suvexx Filmtabletten müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden, da dadurch die optimale Resorptionsrate beeinflusst werden kann. Suvexx Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sumatriptan/Naproxen ist kontraindiziert bei Patienten mit

- schwerer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder mit ischämischer Herzerkrankung, Koronarspasmus (Prinzmetal-Angina), peripheren Gefäßerkrankungen oder bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, die mit denen einer ischämischen Herzerkrankung übereinstimmen
- ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall besteht.
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Nasenpolypen, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) als Folge der Anwendung von Ibuprofen, Aspirin oder anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden bzw. schmerzstillenden Arzneimitteln (NSAR) in der Anamnese. Diese Reaktionen haben das Potential, tödlich zu sein. Bei solchen Patienten wurde über schwere anaphylaktische Reaktionen auf Naproxen berichtet.

- Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Therapie in der Anamnese
- akuten peptischen Ulzerationen oder gastrointestinalen Blutungen oder rezidivierenden vorangegangenen Episoden (zwei oder mehr unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- mittelgradiger bis schwerer Hypertonie und leichter unkontrollierter Hypertonie
- schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung.

Sumatriptan/Naproxen darf nicht angewendet werden

- bei gleichzeitiger Gabe von Ergotaminen oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen Triptanen/5-Hydroxytryptamin-1 (5-HT₁) Rezeptoragonisten
- bei gleichzeitiger Gabe von reversiblen (z. B. Moclobemid) oder irreversiblen (z. B. Selegilin) Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) (siehe Abschnitt 4.5).
- während der ersten zwei Wochen nach dem Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).
- während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sumatriptan/Naproxen sollte nur angewendet werden, wenn eine eindeutige Migränediagnose vorliegt.

Sumatriptan/Naproxen ist nicht geeignet zur Anwendung bei der Behandlung von hemiplegischer, basilärer oder ophthalmoplegischer Migräne.

Vor der Behandlung mit Sumatriptan müssen andere möglicherweise schwerwiegende neurologische Zustände gewissenhaft ausgeschlossen werden (z. B. Schlaganfall, TIA), wenn der Patient atypische Symptome aufweist oder keine geeignete Diagnose für die Anwendung von Sumatriptan erhalten hat.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste mögliche Zeitdauer angewendet wird, die zur Symptomkontrolle nötig ist (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale sowie kardiovaskuläre Effekte unten).

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit NSAR sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um Nebenwirkungen zu überwachen. Gemäß der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) kann die regelmäßige Einnahme von akuter oder symptomatischer Migränemedikation für mehr als 9 Tage pro Monat über mehr als 3 Monate die Veranlagung für Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH) fördern. Nach Beendigung der übermäßigen Anwendung bildet sich dieser üblicherweise, aber nicht immer, wieder zurück.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Sumatriptan

Sumatriptan, ein Bestandteil von Suvexx Filmtabletten, kann Vasospasmen der Koronararterien verursachen. Sumatriptan/Naproxen ist kontraindiziert bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, ischämischer Koronararterienkrankung, Herzrhythmusstörungen und Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3). Sumatriptan/Naproxen wird bei Patienten mit einer Familienanamnese oder Risikofaktoren für eine prädiagnostische Koronararterienkrankung nicht empfohlen.

Nach der Anwendung von Sumatriptan können vorübergehende Symptome wie Brustschmerz und Engegefühl auftreten; diese Symptome können ausgeprägt sein und sich bis auf den Rachen ausdehnen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn derartige Symptome auf eine ischämische Herzerkrankung hinweisen, ist von weiteren Dosen Sumatriptan abzusehen und eine sorgfältige Abklärung durchzuführen.

Sumatriptan sollte an Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung nicht ohne vorherige kardiovaskuläre Untersuchung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3); zu diesen Patienten zählen auch starke Raucher sowie Patienten unter Nikotinersatztherapie. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn diese Risikofaktoren bei Frauen nach der Menopause und bei Männern über 40 vorliegen. Die oben genannten Erwägungen erlauben es jedoch nicht immer, Patienten mit Herzerkrankungen zu identifizieren, und in sehr seltenen Fällen kam es bei Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung zu schweren kardialen Zwischenfällen.

Sumatriptan sollte bei Patienten mit leichtem kontrolliertem Bluthochdruck mit Vorsicht angewendet werden, da bei einem geringen Teil der Patienten vorübergehende Anstiege des Blutdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Naproxen

Naproxen-Natrium, ein Bestandteil von Suvexx Filmtabletten, ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Arzneimittel (NSAR). Die Anwendung einiger NSAR wird mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Nebenwirkungen (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder thrombotische Ereignisse) in Verbindung gebracht, welche tödlich sein können. Das Risiko kann mit der Dauer der Anwendung zunehmen. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung können ein höheres Risiko haben.

Die Anwendung von NSAR, wie von Naproxen-Natrium, welches ein Bestandteil von Suvexx Filmtabletten ist, kann die Natriumretention in Abhängigkeit von der Dosis fördern.

Dies erfolgt durch einen Mechanismus der Niere, der zu erhöhtem Blutdruck und/oder einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung einiger

NSAR (vor allem bei hohen Dosierungen und Langzeitanwendung) zu einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) kommen kann. Obwohl epidemiologische Studien darauf hinwiesen, dass dieses Risiko durch die Anwendung von niedrigen Dosen von Naproxen (täglich 1.000 mg) geringer ist, kann ein geringes Restrisiko jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Patienten mit unbehandelter Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehenden ischämischen Herzerkrankungen, peripheren Arterienkrankungen und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Naproxen behandelt werden. Ähnliche Überlegungen sind vor dem Beginn einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) erforderlich.

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation

Naproxen

Über gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich sein können, wurde im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit der Behandlung berichtet, mit oder ohne Auftreten von Warnsymptomen oder vorangegangenen schweren gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen ist höher bei steigender Dosierung, bei Patienten mit Ulcusanamnese, insbesondere verbunden mit Komplikationen durch Blutungen oder Perforationen (siehe Abschnitt 4.3) oder bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung beginnen. Eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpen-Inhibitoren) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Arzneimitteln, welche das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und 4.5), behandelt werden.

Patienten mit Ereignissen gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten besonders zu Beginn der Behandlung alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (besonders gastrointestinale Blutungen) bekannt geben. Vorsicht ist bei Patienten angebracht, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche zu einem erhöhten Risiko von Ulzerationen oder Blutungen führen, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei den Patienten, die Naproxen erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten (siehe Abschnitt 4.3). NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in ihrer Anamnese (ulzerative Colitis, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Erkrankung verschlechtern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Serotonin-Syndrom

Sumatriptan

Nach Markteinführung wurde in seltenen Fällen über Patienten berichtet, die im Anschluss an die Einnahme eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) zusammen mit Sumatriptan ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalem Zustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Abnormalitäten) erlitten. Das Serotonin-Syndrom wurde nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) beobachtet. Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Sumatriptan und einem SSRI/SNRI klinisch wünschenswert ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Hautreaktionen

Naproxen

Über exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurde nach der Zulassung im Zusammenhang mit der Anwendung von Naproxen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen scheint am Beginn der Behandlung zu bestehen, wobei in der Mehrheit der Fälle diese Beschwerden innerhalb des ersten Therapiemonats auftreten. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Suvexx unverzüglich abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Suvexx SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Suvexx nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft beendet werden.

Hämatologische Reaktionen

Naproxen

Naproxen vermindert die Aggregation der Blutplättchen und verlängert die Blutungszeiten. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die eine medizinische Behandlung erhalten, welche die Hämostase beeinträchtigt, sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie Arzneimittel erhalten, die Naproxen enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Krampfanfälle

Sumatriptan

Vorsicht ist ebenfalls geboten bei der Gabe von Sumatriptan an Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit anderen Risikofaktoren, die die Krampfschwelle herabsetzen, da in Verbindung mit Sumatriptan über Krampfanfälle berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Sumatriptan

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden können nach Anwendung von Sumatriptan eine allergische Reaktion entwickeln. Die Reaktionen können von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut bis hin zu Anaphylaxie reichen. Obwohl nur begrenzte Hinweise auf eine Kreuzsensibilität vorliegen, sollte Sumatriptan bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Naproxen

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei empfindlichen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Überempfindlichkeit oder Gefährdungsrisiko durch Acetylsalicylsäure, andere NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten.

Sie können auch bei Patienten mit Angioödem, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Anamnese auftreten. Anaphylaktoide Reaktionen, wie Anaphylaxie, können tödlich ausgehen.

Renale Effekte

Naproxen

Eine Dehydrierung während der Anwendung von entzündungshemmenden Analgetika (z. B. NSAR) erhöht das Risiko eines akuten Nierenversagens. Daher sollte die mögliche Dehydrierung des Patienten vor dem Beginn der Naproxen-Behandlung korrigiert werden. Eine Naproxen-Behandlung muss mit Vorsicht bei Patienten mit vorher bestehender beträchtlicher Dehydrierung begonnen werden. Wie bei anderen entzündungshemmenden Analgetika kam es durch die Langzeitbehandlung mit Naproxen zu renalen papillären Nekrosen und anderen renalen Schädigungen.

Die Anwendung eines NSAR kann eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinbildung und ein Nierenversagen verursachen. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, sowie Patienten, die Diuretika, Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten einnehmen und ältere Patienten. Bei diesen Patienten ist auch die Nierenfunktion zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Es gab Berichte über Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, akute interstitielle Nephritis, Hämaturie, Proteinurie, renale papilläre Nekrose und gelegentlich über nephrotisches Syndrom in Zusammenhang mit Naproxen.

Erkrankungen der Atemwege

Naproxen

Vorsicht ist bei der Verabreichung an Patienten erforderlich, die an Bronchialasthma oder einer allergischen Erkrankung leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben, da berichtet wurde, dass NSAR bei diesen Patienten Bronchospasmen verursachen kann.

Ältere Patienten

Naproxen

Ältere und/oder geschwächte Patienten weisen eine erhöhte Häufigkeit an NSAR-assoziierten Nebenwirkungen auf, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2). Die längere Anwendung von NSAR bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. Wenn eine längere Therapie erforderlich ist, müssen die Patienten regelmäßig untersucht werden.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Naproxen

Wie bei anderen NSAR kann es zu Erhöhungen von einem oder mehreren Leberfunktionstests kommen. Hepatische Anomalitäten sind eher die Folge einer Hypersensibilität als einer direkten Toxizität. Es wurde bei diesem Arzneimittel wie bei anderen NSAR über Fälle von schweren hepatischen Reaktionen, inklusive Gelbsucht und Hepatitis (einige mit tödlichem Ausgang) berichtet. Über Kreuzreaktionen wurde berichtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss Naproxen mit besonderer Vorsicht angewendet werden, vor allem bei der Langzeittherapie. Es muss auch auf eine ausreichende Diurese geachtet werden.

Im Fall von herabgesetzter Nierenperfusion wird empfohlen, vor und während der Behandlung mit Naproxen die Nierenfunktion zu überwachen.

Sumatriptan

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Sumatriptan an Patienten mit Zuständen, die signifikant die Resorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Arzneimittels beeinflussen können, wie beispielsweise eine eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Grad A oder B; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) oder Nierenfunktion.

Kombination mit anderen NSAR

Naproxen

Die Kombination von Naproxen enthaltenden Arzneimitteln mit anderen NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiven Inhibitoren, wird aufgrund des kumulativen Risikos von hervorgerufenen NSAR-bedingten Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Augeneffekte

Naproxen

In seltenen Fällen wurde über Abnormalitäten der Augen (siehe Abschnitt 4.8) bei Anwendern von NSAR, einschließlich Naproxen, berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht bestätigt werden konnte. Patienten, bei denen eine Sehstörung während der Behandlung mit Naproxen auftritt, sollten eine ophthalmologische Untersuchung erhalten.

Andere Warnhinweise

Sumatriptan

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) treten Nebenwirkungen möglicherweise häufiger auf.

Naproxen

Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Naproxen kann Fieber und Entzündungen reduzieren und so deren Nutzen als diagnostische Anzeichen herabsetzen.

Der übermäßige Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn dies eintritt oder vermutet wird, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose eines Arzneimittel-induzierten Kopfschmerzes (MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Kopf-

schmerzmitteln häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) und gemischter Bindegeweberkrankung kann ein erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei wenigen Patienten wurde ein leichtes peripheres Ödem berichtet.

In metabolischen Studien wurde keine Natriumretention beobachtet, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass für bestimmte Patienten mit (vermutlich) abnormaler Herzfunktion ein höheres Risiko besteht, dieses Symptom einer Nebenwirkung zu zeigen.

Wenn die Haut empfindlich wird, wenn Blasen oder andere Symptome auftreten, die auf eine Pseudoporphyrie hindeuten, muss die Behandlung abgebrochen werden und der Patient sorgfältig überwacht werden.

In außergewöhnlichen Fällen kann Varicella schwere infektiöse Komplikationen der Haut und des Weichteilgewebes bewirken. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ein Beitrag von NSAR zur Potenzierung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, die Anwendung von Naproxen im Fall von Varicella zu vermeiden.

Ältere Patienten

Vorsicht ist angezeigt, wenn hohe Dosen von Naproxen bei älteren Patienten angewendet werden, da es Anzeichen dafür gibt, dass die Menge von nicht an Eiweiß gebundenem Naproxen bei diesen Patienten ansteigt. Ältere Patienten weisen eine erhöhte Häufigkeit an NSAR assoziierten Nebenwirkungen auf, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 60 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Suvexx Filmtabletten und anderen Arzneimitteln durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass Wechselwirkungen mit Suvexx Filmtabletten die Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe widerspiegeln.

Ergotamin und Triptan/5-HT₁-Rezeptor-agonisten

Sumatriptan

Es wurde berichtet, dass ergotaminhaltige Arzneimittel längere vasospastische Reaktionen verursachen können. Da theoretisch die Möglichkeit besteht, dass diese Wirkungen additiv sind, sind ergotaminhaltige Arzneimittel oder Arzneimittel vom Ergotamintyp (wie Dihydroergotamin oder Methysergid) innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Sumatriptan/Naproxen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Sumatriptan/Naproxen mit anderen 5-HT₁-Agonisten wurde bei

Suvexx 85 mg/ 500 mg Filmtabletten

Migränepatienten nicht untersucht. Da ein erhöhtes Risiko für koronare Gefäßspasmen bei gleichzeitiger Anwendung von 5-HT₁-Agonisten besteht, ist die gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Monoaminoxidase-Hemmer

Sumatriptan

In Studien mit einer begrenzten Patientenanzahl reduzierten MAO-Hemmer die Clearance von Sumatriptansuccinat und erhöhten damit signifikant die systemische Exposition. Daher ist die Behandlung mit Sumatriptan/Naproxen bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten, und innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Sumatriptan

Es gibt seltene Fälle nach Markteinführung, in denen Patienten mit einem Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalem Zustand, autonomischer Instabilität und neuromuskulären Abnormalitäten) nach der Anwendung von SSRIs und Sumatriptan beschrieben werden. Von einem Serotonin-Syndrom wurde ebenfalls nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und SNRIs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Naproxen

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4), wenn SSRIs gemeinsam mit NSAR gegeben werden.

Antikoagulantien

Naproxen

Ohne direkte ärztliche Überwachung wird es als unsicher angesehen, NSAR in Kombination mit Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin zu verabreichen, da NSAR die Wirkungen von Antikoagulantien verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Naproxen

Wegen einer möglichen Zunahme der Toxizität von Methotrexat ist bei einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. Über eine Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat durch Naproxen, sowie durch andere NSAR, im Tierversuch wurde berichtet.

Herzglykoside

Naproxen

Die Plasmaspiegel von Herzglykosiden, wie Digoxin, können durch NSAR bei gleichzeitiger Gabe erhöht sein. Eine verstärkte Überwachung und Dosisanpassungen der Digitalisglykoside können während und nach einer gleichzeitigen Therapie mit NSAR erforderlich sein.

Lithium

Sumatriptan

Die gleichzeitige Anwendung von Sumatriptan und Lithium kann das Risiko eines Serotoninsyndroms erhöhen.

Naproxen

Eine Überwachung der Plasma-Lithiumkonzentrationen wird beim Abbruch oder Beginn einer NSAR-Verabreichung empfohlen, da

erhöhte Lithiumkonzentrationen auftreten können.

Ciclosporin

Naproxen

Wie für alle NSAR ist wegen des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität Vorsicht geboten, wenn Ciclosporin gleichzeitig verabreicht wird.

Tacrolimus

Naproxen

Es besteht ein mögliches Risiko einer Nephrotoxizität, wenn NSAR gemeinsam mit Tacrolimus verabreicht werden.

Acetylsalicylsäure

Naproxen

Klinische pharmakodynamische Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Naproxen über mehr als einen Tag hintereinander die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaktivität hemmen kann und diese Hemmung bis zu mehreren Tagen nach Beendigung der Naproxen-Therapie anhalten kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Thrombozytenaggregationshemmer

Naproxen

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4), wenn Thrombozytenaggregationshemmer mit NSAR kombiniert werden.

Experimentelle Studien haben ergeben, dass Clopidogrel den, durch Naproxen verursachten, gastrointestinalen Blutverlust erhöht. Dies gilt wahrscheinlich für alle NSAR. Aufgrund der zusätzlichen Hemmung der Thrombozytenfunktion sollten NSAR nicht mit Ticlopidin kombiniert werden

Labortests

Die Fähigkeit von Sumatriptan/Naproxen, gängige klinische Labortests zu beeinträchtigen, wurde nicht untersucht.

Sumatriptan

Es ist nicht bekannt, dass Sumatriptansuccinat gängige klinische Labortests beeinträchtigt.

Naproxen

Es wird empfohlen, die Naproxen-Therapie 48 Stunden vor der Durchführung von Nebennierenfunktionstests vorübergehend abzubrechen, da Naproxen einige Tests für 17-ketogene Steroide artefaktisch beeinträchtigen kann. Ebenso kann Naproxen einige Tests von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin beeinträchtigen.

Naproxen kann die Blutplättchenaggregation verringern und die Blutungszeit verlängern. Dieser Effekt sollte bei der Bestimmung der Blutungszeiten berücksichtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Naproxen

Die Inhibition der Prostaglandinsynthese kann einen ungünstigen Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Fehlgeburten

und Missbildungen am Herzen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Inhibitors während der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Anomalien war von weniger als 1 % auf ca. 1,5 % erhöht. Das Risiko ist wahrscheinlich mit zunehmender Dosierung und Dauer der Therapie erhöht.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naproxen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, was zu Nierenversagen mit Oligohydramnion führen kann (siehe oben und unten).

Die Mutter und das Neugeborene sind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken ausgesetzt:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Antiaggregationseffekt, der sogar bei sehr geringen Dosierungen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Sumatriptan

Nach Markteinführung liegen Daten zur Anwendung von Sumatriptan während der ersten drei Schwangerschaftsmonate von über 1.000 Frauen vor. Auch wenn diese Daten nicht ausreichend sind, um gesicherte Schlussfolgerungen zu ziehen, weisen die Befunde nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Fehlbildungen hin. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Sumatriptan im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sind begrenzt.

Sumatriptan/Naproxen

Suvexx Filmtabletten dürfen nicht während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, außer es ist absolut nötig. Wenn Suvexx Filmtabletten bei Frauen angewendet werden, die schwanger werden möchten oder sich im ersten oder zweiten Trimester der Schwangerschaft befinden, muss die Dosis so gering wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein. Nach einer mehrtägigen Naproxen-Exposition ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Suvexx Filmtabletten müssen abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Suvexx Filmtabletten sind im dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Zu beiden Wirkstoffen von Suvexx, Sumatriptan und Naproxen, wurde berichtet, dass diese in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe auf Neugeborene sollte die Anwendung von Suvexx bei stillenden Müttern vermieden werden. Für mindestens 12 Stunden nach der Behandlung sollte während dieser Zeit abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naproxen kann, wie bei allen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen eine Unfruchtbarkeitsuntersuchung durchgeführt wird, sollte ein Absetzen von Naproxen in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Suvexx kann Schläfrigkeit und Schwindel verursachen, was die Verkehrstüchtigkeit

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da Suvexx Filmtabletten sowohl Sumatriptansuccinat als auch Naproxen-Natrium enthält, kann bei dem Kombinationsarzneimittel das gleiche Muster an Nebenwirkungen auftreten, das für diese einzelnen Wirkstoffe berichtet wurde.

Nach der Anwendung von 5-HT₁-Agonisten wie Sumatriptan kam es zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen, darunter einige mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse sind sehr selten und die meisten wurden bei Patienten mit prädiagnostischen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (KHK) berichtet. Zu den berichteten Ereignissen gehörten Koronararterien-Vasospasmus, vorübergehende Myokardischämie, Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen von NSAR wie Naproxen sind gastrointestinaler Natur, wobei Magengeschwüre mit oder ohne Blutung die schwerwiegendsten sind. Vor allem bei älteren Menschen kam es zu Todesfällen.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit Sumatriptan/Naproxen (Inzidenz ≥ 2 %) waren: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Brustbeschwerden. Während der Behand-

lung mit Sumatriptan/Naproxen wurden im Vergleich zum etablierten Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen keine neuen Sicherheitsbefunde festgestellt.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeiten wurden definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sumatriptan

Siehe Tabelle unten

Naproxen

Siehe Tabelle auf Seite 6

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

Sumatriptan

Organsystem	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, die von kutaner Überempfindlichkeit (wie Urtikaria) bis hin zu Anaphylaxie reichen
Psychiatrische Erkrankungen			Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kribbeln, Schläfrigkeit, Sinnesstörungen einschließlich Parästhesie und Hypästhesie		Anfälle*, Tremor, Dystonie, Nystagmus, Skotom
Augenerkrankungen			Flackern, Diplopie, vermindertes Sehvermögen. Verlust des Sehvermögens einschließlich dauerhafter Defekte **
Herzerkrankungen			Bradykardie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, vorübergehende ischämische EKG-Veränderungen, Koronararterien-Vasospasmus, Angina pectoris, Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)
Gefäßerkrankungen	Vorübergehender Anstieg des Blutdrucks, der kurz nach der Behandlung auftritt. Flush		Hypotonie, Raynaud-Syndrome
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen***		Ischämische Kolitis, Diarrhoe, Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hyperhidrose

Suveux 85 mg/ 500 mg Filmtabletten



Sumatriptan (Fortsetzung)

Organsystem	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie		Nackensteifheit, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Hitze- oder Kältegefühl, Druck- oder Engegefühl (diese Ereignisse sind in der Regel vorübergehender Natur und können intensiv sein und jeden Körperteil, einschließlich Brust und Rachen, betreffen). Schwächegefühle, Müdigkeit (beide Ereignisse sind meist von leichter bis mäßiger Intensität und vorübergehend)		Schmerztrauma aktiviert, Schmerz-entzündung aktiviert
Untersuchungen		Gelegentlich wurden geringfügige Störungen der Leberfunktionstests beobachtet	

* Einige traten bei Patienten auf, die entweder in der Vorgeschichte Anfälle hatten oder gleichzeitig für Anfälle prädisponierende Erkrankungen hatten. Es gibt auch Berichte von Patienten, bei denen keine derartigen prädisponierenden Faktoren erkennbar sind.

** Auch während einer Migräneattacke selbst kann es zu Sehstörungen kommen.

*** Trat bei einigen Patienten auf, es ist jedoch unklar, ob dies mit Sumatriptan oder der Grunderkrankung zusammenhängt.

Naproxen

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Pancytopenie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion, angio-neurotisches Ödem		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperkaliämie, Flüssigkeitsretention			
Psychiatrische Erkrankungen			Stimmungsschwankungen, Depressionen, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit	Krämpfe		Aseptische Meningitis, Verschlechterung der Parkinson-Krankheit	
Augenerkrankungen		Sehstörungen				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus, Hörstörungen		Schwerhörigkeit		
Herzerkrankungen *)		Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (Ödem, Dyspnoe)	Palpitationen			
Gefäßerkrankungen *)					Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma	Eosinophile Pneumonitis	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Naproxen (Fortsetzung)

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts **)	Oberbauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Obstipation	Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie	Gastrointestinale Ulzera, Blutungen und/oder Perforationen, Hämatemesis, Melaena, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn		Sialadenitis, Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte, Gelbsucht	Toxische Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Hautausschläge, Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, Purpura, Ekchymose		Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Pseudoporphyrie	Verschlimmerung von Lichen ruber, Verschlimmerung von Erythema nodosum, Verschlimmerung von Lupus erythematoses disseminatus (SLE), toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittel-exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Myalgie, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämaturie, Nierenversagen, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, papilläre Nekrose	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Durst			Pyrexie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*) Im Zusammenhang mit der Behandlung mit einem NSAR wurde über Ödembildung, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz berichtet. Informationen aus klinischen Studien sowie epidemiologischen Daten legen nahe, dass die Anwendung von Naproxen, insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitanwendung, mit einem leicht erhöhten Risiko für Thrombosen in den Arterien (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann.

***) Magen-Darm-Trakt: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Es können Geschwüre, Perforationen und gastrointestinale Blutungen auftreten. Diese können insbesondere für ältere Menschen mitunter lebensbedrohlich sein. Nach der Anwendung von Naproxen wurde über Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und eine Verschlimmerung von Kolitis oder Morbus Crohn berichtet. Seltener wurde eine Gastritis beobachtet.

4.9 Überdosierung

Symptome

Symptome im Zusammenhang mit einer Naproxen-Überdosierung

Zu den Symptomen einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magenbereich, Benommenheit, Schwindel, Orientierungslosigkeit, Durchfall, Magenblutungen, Krämpfe (selten), vorübergehende Veränderungen der Leberfunktionen, Hypothrombinämie, Nierenversagen, Apnoe und metabolische Azidose gehören.

Symptome im Zusammenhang mit einer Sumatriptan-Überdosierung

Dosen über 400 mg oral und 16 mg subkutan waren nicht mit anderen als den im Abschnitt 4.8 der Fachinformation genannten Nebenwirkungen verbunden.

Behandlung

Behandlung im Zusammenhang mit einer Naproxen-Überdosierung

Patienten sollten symptomatisch nach Bedarf behandelt werden. Dem Patienten sollte innerhalb einer Stunde Aktivkohle gegeben werden, um die Resorption zu hemmen und den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen.

Durch die Hämodialyse wird die Plasmakonzentration von Naproxen aufgrund der hohen Proteinbindung nicht gesenkt. Bei einem Patienten mit Nierenversagen, der Naproxen eingenommen hat, kann jedoch eine Hämodialyse dennoch sinnvoll sein. Eine Hämodialyse kann die Elimination des Hauptmetaboliten von Naproxen, 6-O-Demethylnaproxen, beschleunigen.

Um Magen-Darm-Komplikationen vorzubeugen, sollte die Gabe eines H₂-Blockers oder Protonenpumpenhemmers in Betracht gezogen werden. Auf eine gute Urinausscheidung sollte geachtet werden. Die Nieren- und Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden. Je nach klinischem Zu-

Suvexx 85 mg/ 500 mg Filmtabletten

stand des Patienten können andere Maßnahmen angezeigt sein.

Behandlung im Zusammenhang mit einer Sumatriptan-Überdosierung

Wenn eine Überdosierung auftritt, sollte der Patient mindestens 10 Stunden lang überwacht und eine unterstützende Standardbehandlung nach Bedarf angewendet werden. Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss Hämodialyse oder Peritonealdialyse auf die Plasmakonzentrationen von Sumatriptan haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel, selektive Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten, ATC-Code: N02CC51

Wirkmechanismus

Suvexx ist eine Fixdosiskombination aus Sumatriptansuccinat und Naproxen-Natrium, die vermutlich jeweils durch pharmakologisch unterschiedliche Wirkmechanismen zur Linderung von Migräneschmerzen beitragen.

Sumatriptan

Es wurde gezeigt, dass Sumatriptan ein spezifischer und selektiver 5-Hydroxytryptamin-1D1 (5HT_{1D})-Rezeptor-Agonist ist, der keine Wirkung auf andere 5HT-Rezeptor-Subtypen (5HT₂–5HT₇) hat.

Der vaskuläre 5HT_{1D}-Rezeptor kommt vorwiegend in kranialen Blutgefäßen vor und vermittelt die Vasokonstriktion. Bei Tieren verengt Sumatriptan selektiv den Kreislauf der Halsschlagader, verändert jedoch nicht den zerebralen Blutfluss. Der Karotisarterienkreislauf versorgt die extrakraniellen und intrakraniellen Gewebe wie die Hirnhäute mit Blut, und es wird angenommen, dass die Erweiterung und/oder Ödembildung in diesen Gefäßen der zugrunde liegende Mechanismus der Migräne beim Menschen ist.

Darüber hinaus deuten Hinweise aus Tierversuchen darauf hin, dass Sumatriptan die Aktivität des Trigeminusnervs hemmt. Beide Wirkungen (kraniale Vasokonstriktion und Hemmung der Aktivität des Trigeminusnervs) können zur Anti-Migräne-Wirkung von Sumatriptan beim Menschen beitragen.

Naproxen

Naproxen ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Mittel (NSAR) mit fiebersenkenden Eigenschaften, wie in klassischen Tierversuchssystemen nachgewiesen wurde. Naproxen zeigt seine entzündungshemmende Wirkung auch bei adrenaletomierten Tieren, was darauf hindeutet, dass seine Wirkung nicht über die Hypophyse-Nebennieren-Achse vermittelt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Suvexx bei der akuten Behandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen wurde in zwei pivotalen, randomisierten, doppelblinden, multi-zentrischen Parallelgruppenstudien mit Einzeldosis (Studie 1 und Studie 2), unter Verwendung von Placebo und den beiden einzelnen Wirkstoffen (Sumatriptan und Naproxen) als Vergleichsbehandlungen, nachgewiesen. Die an diesen beiden Studien

teilnehmenden Probanden waren überwiegend weiblich (87 %) und weiß (88 %), mit einem mittleren Alter von 40 Jahren (Bereich: 18 bis 65 Jahre). Die Probanden wurden angewiesen, eine Migräneattacke mit mäßigen bis starken Schmerzen mit 1 Tablette zu behandeln. Innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme war keine Notfallmedikation erlaubt. Zu dem kombinierten primären Endpunkt gehörte die Überlegenheit von Suvexx gegenüber Placebo 2 Stunden nach der Einnahme in Bezug auf die folgenden Endpunkte: Schmerzlinderung (keine oder leichte Schmerzen); Auftreten von Photophobie, Phonophobie und Übelkeit; und Überlegenheit von Suvexx gegenüber den Einzelkomponenten (Sumatriptan und Naproxen) für anhaltende Schmerzfürfreiheit nach 24 Stunden. Die Probanden beurteilten ihre Kopfschmerzen und die damit verbundenen Symptome Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen 2 Stunden nach Einnahme einer Dosis der Studienmedikation. Eine Linderung von Kopfschmerzen wurde als eine Verringerung der Schwere der Kopfschmerzen von mäßigen oder starken Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen definiert. Anhaltende Schmerzfürfreiheit wurde definiert als eine Verringerung der Kopfschmerzs Schwere von mäßigen oder starken Schmerzen auf keine Schmerzen 2 Stunden nach der Einnahme, ohne dass bis zu 24 Stunden nach der Einnahme leichte, mäßige oder starke Schmerzen wieder auftraten oder eine Notfallmedikation eingenommen wurde.

Die Ergebnisse aus Studie 1 und 2 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In beiden Studien war der Prozentsatz der Patienten, die 2 Stunden nach der Behandlung eine Linderung der Kopfschmerzen erreichten, bei denen, die Suvexx 85 mg/500 mg erhielten, signifikant höher (65 % und 57 %) im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten (28 % und 29 %). Darüber hinaus war der Prozentsatz der Patienten, die ohne die Einnahme anderer Medikamente 24 Stunden nach der Einnahme schmerzfrei blieben, bei denen, die eine Einzeldosis Suvexx erhielten, signifikant höher (25 % und 23 %) im Vergleich zu denen, die entweder Placebo erhielten (8 % und 7 %) oder Sumatriptan (16 % und 14 %) oder Naproxen (10 %) allein.

fikant höher (25 % und 23 %) im Vergleich zu denen, die entweder Placebo erhielten (8 % und 7 %) oder Sumatriptan (16 % und 14 %) oder Naproxen (10 %) allein.

Siehe Tabelle 1 unten

Im Vergleich zu Placebo kam es 2 Stunden nach der Verabreichung von Suvexx zu einer geringeren Inzidenz migräneassoziierter Symptome wie Photophobie, Phonophobie und Übelkeit sowie zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit, in den 24 Stunden nach der ersten Dosis Notfallmedikamente zu verwenden.

Suvexx war wirksamer als Placebo, unabhängig vom Vorliegen einer Aura, Dauer der Kopfschmerzen vor der Behandlung, Geschlecht, Alter oder Gewicht des Probanden, gleichzeitiger Anwendung oraler Kontrazeptiva oder üblicher Medikamente zur Migräneprophylaxe (z. B. Betablocker, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Suvexx eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneattacken in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die vergleichenden klinischen Studien zur Wechselwirkung und Bioverfügbarkeit mit der Kombination von Sumatriptan und Naproxen zeigten, dass das Kombinationsprodukt Suvexx im Vergleich zur Anwendung der Wirkstoffe als Einzelkomponenten keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtbioverfügbarkeit von Sumatriptan und Naproxen hatte.

In einer Crossover-Studie mit 16 Probanden war die Pharmakokinetik beider Komponenten, die als Sumatriptan/Naproxen verabreicht wurden, während eines Migräneanfalls und während einer migränefreien Zeit ähnlich.

Tabelle 1. Prozentsatz erwachsener Patienten mit Linderung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden und anhaltender Schmerzfürfreiheit nach der Einnahme^a

	Suvexx 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxen- Natrium 500 mg	Placebo
Linderung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden				
Studie 1	65 % ^b n = 364	55 % n = 361	44 % n = 356	28 % n = 360
Studie 2	57 % ^b n = 362	50 % n = 362	43 % n = 364	29 % n = 382
Anhaltende Schmerzfürfreiheit (2–24 Stunden)				
Studie 1	25 % ^c n = 364	16 % n = 361	10 % n = 356	8 % n = 360
Studie 2	23 % ^c n = 362	14 % n = 362	10 % n = 364	7 % n = 382

^a P-Werte nur für vordefinierte Vergleiche angegeben

^b P < 0.05 vs. Placebo und Sumatriptan 85 mg

^c P < 0.01 vs. Placebo und Sumatriptan 85 mg sowie Naproxen-Natrium

Sumatriptan

Sumatriptansuccinat hat, wenn es als Suvexx gegeben wird, eine mittlere Spitzenkonzentration (C_{\max}) von ca. 40 ng/ml bei Anwendung während einer Migräne. Die mittlere T_{\max} von Sumatriptansuccinat betrug bei Gabe von Suvexx 1,5 Stunden (Bereich: 0,5 bis 4,0 Stunden).

Naproxen hatte nach der Anwendung von Suvexx keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan. Die Exposition (AUC) von Sumatriptan nach der Anwendung von Suvexx ist proportional zur Sumatriptan-Dosis. Die C_{\max} ist um 17 % höher als bei alleiniger Gabe von Sumatriptan 85 mg bei gesunden Probanden.

Nach zwei Dosen im Abstand von 2 Stunden kommt es im Vergleich zu einer Einzeldosis Suvexx zu einem 1,6-fachen Anstieg der C_{\max} von Sumatriptan und einem dosisproportionalen Anstieg der AUC.

Die Bioverfügbarkeit von Sumatriptansuccinat beträgt etwa 14 %, was hauptsächlich auf den präsystemischen (First-Pass-)Metabolismus und teilweise auf eine unvollständige Resorption zurückzuführen ist.

Naproxen

Nach der Anwendung von Suvexx verzögert sich die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration von Naproxen und die C_{\max} ist 25 % niedriger im Vergleich zur alleinigen Gabe von Naproxen an gesunde Probanden. Naproxen-Natrium hat, wenn es als Suvexx angewendet wird, eine C_{\max} von ca. 50 µg/ml und eine mittlere T_{\max} von 6 Stunden (Bereich: 3 bis 16 Stunden) während der Migräne, was laut Literatur etwa 3 bis 5,5 Stunden später ist als die Anwendung einer Einzeldosis von Naproxen. Dies ist höchstwahrscheinlich auf eine durch Sumatriptan verursachte Verzögerung der Magenentleerung zurückzuführen.

Die Exposition (AUC) von Naproxen nach der Anwendung von Suvexx ist proportional zur Naproxen-Dosis.

Es kommt zu einem 1,5-fachen Anstieg der C_{\max} von Naproxen und einem 1,6-fachen Anstieg der AUC nach zwei Dosen im Abstand von 2 Stunden im Vergleich zu einer Einzeldosis Suvexx.

Naproxen-Natrium wird schnell aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert und weist eine In-vivo-Bioverfügbarkeit von 95 % auf.

Gleichzeitige Anwendung mit Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Sumatriptansuccinat oder Naproxen-Natrium, verabreicht als Suvexx, verzögerten jedoch die T_{\max} von Sumatriptansuccinat leicht um etwa 0,6 Stunden. Diese Daten deuten darauf hin, dass Suvexx unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden kann.

Verteilung

Sumatriptan

Die Plasmaproteinbindung von Sumatriptan ist gering (14–21 %) und das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 170 Liter.

Naproxen

Die Proteinbindung von Naproxen beträgt in normalen Dosen mehr als 99 %.

Biotransformation

Sumatriptan

Sumatriptan wird primär durch Monoaminoxidase A metabolisiert. Der Hauptmetabolit von Sumatriptan, das Indolesigsäure-Analogon, wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wo es als freie Säure und als Glucuronid-Konjugat vorliegt. Es verfügt über keine 5HT₁- oder 5HT₂-Aktivität. Nebenmetaboliten wurden nicht identifiziert.

Naproxen

30 % des Naproxens werden in der Leber (CYP450-Isoenzyme 1A2, 2C8 und 2C9) in pharmakologisch inaktives 6-O-Demethylnaproxen umgewandelt. Sowohl Naproxen als auch 6-O-Demethylnaproxen werden weiter zu ihren jeweiligen Glucuronid- oder Sulfatkonjugierten Metaboliten metabolisiert.

Elimination

Sumatriptan

Die Eliminationshalbwertszeit von Sumatriptan beträgt etwa 2 Stunden. Die mittlere Gesamtplasmaclearance beträgt etwa 1.160 ml/min und die mittlere renale Clearance etwa 260 ml/min. Die nicht-renale Clearance macht etwa 80 % der Gesamtclearance aus, was darauf hindeutet, dass Sumatriptan hauptsächlich durch oxidativen Metabolismus ausgeschieden wird, der durch Monoaminoxidase A vermittelt wird.

Naproxen

Mit steigender Dosierung erfolgt die Urinausscheidung von Naproxen schneller, als es aufgrund linearer Prozesse zu erwarten wäre. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 11–15 Stunden. Ungefähr 95 % der verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von Naproxen, 6-O-Desmethylnaproxen oder deren Konjugate.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Es wurden keine formellen klinischen Pharmakologiestudien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Sumatriptan

Sumatriptan wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Allerdings macht die nicht-renale Clearance etwa 80 % der Gesamtclearance aus. Sumatriptan muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Naproxen

Die Pharmakokinetik von Naproxen bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion zeigt keinen Unterschied in der Halbwertszeit, keine Hinweise auf eine Naproxen-Akkumulation oder eine verminderte Proteinbindung. Da Naproxen jedoch zu Konjugaten metabolisiert wird, die hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, besteht die Möglichkeit, dass sich Naproxen-Metaboliten bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ansammeln. Dies ist jedoch bei der für Sumatriptan/Naproxen vorgeschlagenen episodischen Behandlung weniger wahrscheinlich. Bei der Anwendung von Sumatriptan/Naproxen bei Patienten mit Niereninsuffizienz

ist jedoch Vorsicht geboten. Sumatriptan/Naproxen ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es wurden keine formellen klinischen Pharmakologiestudien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Sumatriptan

Die Bioverfügbarkeit von Sumatriptan nach Einnahme kann bei Patienten mit Lebererkrankungen deutlich erhöht sein. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung hatten im Vergleich zu gesunden Probanden einen Anstieg der AUC und C_{\max} um etwa 80 %. Das pharmakokinetische Profil von Sumatriptan bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) zeigte, dass diese Patienten nach einer oralen Dosis von 50 mg viel höhere Sumatriptan-Plasmakonzentrationen aufweisen als gesunde Probanden. Da Suvexx 85 mg Sumatriptan enthält, wird die Anwendung bei Patienten mit leichter bis hin zu mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Sumatriptan/Naproxen ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Naproxen

Naproxen ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Es wurde keine formelle klinische Pharmakologiestudie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen bei älteren Menschen durchgeführt.

Sumatriptan

Die Pharmakokinetik von Sumatriptan scheint bei älteren Menschen nicht verändert zu sein. Die Anwendung bei älteren Patienten wird jedoch aufgrund des wahrscheinlichen Vorliegens einer Begleiterkrankung, einer verminderten Leberfunktion und kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht empfohlen.

Naproxen

Studien weisen darauf hin, dass, obwohl die Plasmakonzentration von Naproxen unverändert ist, der ungebundene Naproxenanteil im Plasma bei älteren Patienten erhöht ist. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht klar, es ist jedoch möglich, dass die Zunahme der freien Naproxen-Konzentration mit einer Zunahme der Nebenwirkungsrate pro angewendeter Dosis bei einigen älteren Patienten im Zusammenhang stehen könnte.

Ethnische Herkunft

Der Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan/Naproxen wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurden orale Toxikologiestudien mit wieder-

Suvexx 85 mg/ 500 mg Filmtabletten

holter Gabe an Mäusen über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen durchgeführt. Die Toxizität von Sumatriptan/Naproxen nach wiederholter oraler Verabreichung an Mäuse war charakteristisch für die bekannte Toxizität von Naproxen (betreffend Magen-Darm-Trakt und Nieren); die Art der aufgetretenen Toxizität wurde durch die kombinierte Verabreichung mit Sumatriptan nicht verändert. Im Allgemeinen reagierten weibliche Tiere empfindlicher auf eine ähnliche Naproxen-Dosis als männliche. Dies hängt möglicherweise mit Unterschieden in der Exposition (C_{max}) zusammen, die bei weiblichen Tieren im Allgemeinen größer (ca. 1,5-fach) war als bei männlichen bei einer ähnlichen Dosis. Todesfälle traten bei Dosen von ≥ 100 mg/kg/Tag Naproxen bei männlichen Mäusen und ≥ 50 mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen auf, wenn sie allein oder in Kombination mit Sumatriptan verabreicht wurden.

Die primären Toxizitäten traten im Magen und in den Nieren auf. Im Magen befanden sich die Veränderungen hauptsächlich im Pylorusbereich des Drüsenmagens (der sich bei weiblichen Tieren bis zum Zwölffingerdarm und Jejunum erstreckte) und waren bei Tieren, denen hochdosiertes Naproxen allein oder in Kombination mit Sumatriptan verabreicht wurde, durch Erosionen und Ulzera gekennzeichnet, die mit Entzündungen und Drüsenhyperplasie einhergingen. In den Nieren wurde eine Erweiterung der kortikalen Tubuli als primäre Toxizität identifiziert (nach Gabe von Naproxen allein oder in Kombination mit Sumatriptan). Der NOEL (No Observable Adverse Effect Level) betrug 100/30 mg/kg/Tag Sumatriptan/Naproxen nach 13 Wochen täglicher wiederholter oraler Verabreichung an männliche und weibliche Mäuse. Die mittlere Exposition (AUC_{0-12h}) von Mäusen gegenüber Sumatriptan beim NOEL war 30–38-fach höher als die Exposition des Menschen gegenüber Sumatriptan und 0,8–1,4-fach höher als die Exposition gegenüber Naproxen nach einer oralen Einzeldosis einer Sumatriptan/Naproxen-Tablette.

Genotoxizität

Sumatriptan und Naproxen, einzeln und in Kombination getestet, waren in einem bakteriellen *In-vitro*-Reverse-Mutation-Assay und in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Assay an Mäusen negativ. Die Kombination von Sumatriptan und Naproxen war in einem *In-vitro*-Maus-Lymphom-tk-Test mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. Naproxen allein und in Kombination mit Sumatriptan war in einem *In-vitro*-Klastogenitätstest in Säugetierzellen mit und ohne metabolische Aktivierung positiv, während Sumatriptan allein in diesen Tests negativ war. Chromosomenaberrationen wurden in peripheren Blutlymphozyten nach 7-tägiger zweimal täglicher Gabe einer Kombination aus Sumatriptan und Naproxen bei menschlichen Probanden nicht induziert.

Kanzerogenität

Mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Das krebserzeugende Potenzial von Sumatriptan wurde in oralen Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten untersucht. Es

gab keine Hinweise auf eine Zunahme von Tumoren bei beiden Tierarten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Sumatriptan. Das krebserzeugende Potenzial von Naproxen wurde in zwei oralen Kanzerogenitätsstudien an Ratten untersucht. In keiner der beiden Studien wurden Hinweise auf Tumorigenität gefunden.

Fertilität

Die Wirkung der Sumatriptan/Naproxen-Kombination auf die Fertilität bei Tieren wurde nicht untersucht.

In einer Studie, in der männlichen und weiblichen Ratten täglich vor und während der Paarungszeit orales Sumatriptan verabreicht wurde, kam es bei Tieren, die mit 50 und 500 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu einer behandlungsbedingten Abnahme der Fruchtbarkeit als Folge einer Abnahme der Paarung. Die höchste Dosis ohne Wirkung (NOEL) für diesen Befund betrug 5 mg/kg/Tag oder etwa die Hälfte der oralen Dosis von 100 mg beim Menschen auf mg/m^2 -Basis. In einer ähnlichen Studie mit subkutan verabreichtem Sumatriptan gab es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei Dosen bis zu 60 mg/kg/Tag, der getesteten Höchstdosis, was etwa dem Sechsfachen der oralen Dosis von 100 mg pro mg beim Menschen auf mg/m^2 -Basis entspricht. Die orale Verabreichung einer maximal verträglichen Dosis Naproxen an männliche und weibliche Ratten vor und während der Paarung hatte keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Fortpflanzungsleistung. Die Steady-State-AUC von Naproxen wurde auf etwa das 0,6–0,8-fache der menschlichen Naproxen-Exposition nach einer einzelnen Sumatriptan/Naproxen-Tablette geschätzt.

Entwicklungstoxizität

Die Entwicklungstoxizitätsstudie (embryo-fötal) mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurde nur an Kaninchen durchgeführt.

Die orale Behandlung trächtiger Kaninchen mit Naproxen und Sumatriptan/Naproxen führte zu maternaler Toxizität, einer Verringerung des fötalen Gewichts und einem Anstieg der Gesamt- und Frühresorptionen sowie zum Tod des Fötus. Die maternale Toxizität äußerte sich in einer verringerten Körpergewichtszunahme oder einem Körpergewichtsverlust während der Behandlungsperioden und einer Verringerung des Futterverbrauchs. Das Gewicht (Wachstum) des Fötus war bei allen der Mutter verabreichten Dosen signifikant verringert. In allen Dosierungsgruppen kam es zu einem Anstieg der mittleren Anzahl der Gesamtresorptionen pro Wurf und der frühen Resorptionen pro Wurf sowie der resorbierten Leibesfrüchte pro Wurf. In den behandelten Gruppen traten etwas höhere Inzidenzen von drei Arten von Fehlbildungen auf: verschmolzene Schwanzwirbel, isolierter interventrikulärer Septumdefekt und persistierender Truncus arteriosus mit sekundärem interventrikulärem Septumdefekt. Der NOEL wurde in dieser Studie nicht identifiziert und die niedrigste bewertete Kombinationsdosis war mit einer Naproxen-Exposition (AUC) bei Muttertieren verbunden, die kleiner oder gleich der Ex-

position beim Menschen nach einer einzelnen Sumatriptan/Naproxen-Tablette war.

In früheren Studien war die orale Behandlung trächtiger Ratten mit Sumatriptan während der Organogenese mit einer erhöhten Inzidenz von Anomalien der zervikothorakalen Gefäße und der Nabelblutgefäße, embryonaler/fötaler Toxizität, einer erhöhten Inzidenz eines Missbildungssyndroms und einer verringerten Überlebensrate der Jungtiere verbunden. Die höchste Dosis ohne Wirkung betrug etwa 60 mg/kg/Tag, was etwa dem Sechsfachen der empfohlenen maximalen oralen Einzeldosis von 100 mg pro mg/m^2 beim Menschen entspricht. Die orale Behandlung trächtiger Ratten mit Naproxen (25 mg/kg/Tag) während der Organogenese war mit einer verringerten Anzahl lebender Föten, einem erhöhten Verlust vor und nach der Implantation und einem erhöhten Auftreten von zervikalen Rippen als Folge einer erheblichen maternalen Toxizität verbunden. Die Exposition der trächtigen Muttertiere gegenüber Naproxen im Steady State betrug das 0,6 bis 0,8-Fache der menschlichen Exposition gegenüber Naproxen nach einer einzigen Sumatriptan/Naproxen-Tablette. Die fetalen Naproxen-Plasmakonzentrationen betragen etwa das 0,6-fache der mütterlichen Konzentrationen.

Peri- und postnatale Reproduktionstoxizität

Es wurden keine pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudien mit der Kombination aus Sumatriptan und Naproxen durchgeführt.

Die orale Behandlung von Ratten mit Sumatriptan während der späten Trächtigkeit und während der gesamten Laktation war mit einer Verringerung der Überlebensrate der Jungtiere verbunden. Die höchste Dosis ohne Wirkung (NOEL) für diesen Befund betrug 100 mg/kg/Tag, etwa das Zehnfache der empfohlenen maximalen oralen Einzeldosis für den Menschen von 100 mg auf mg/m^2 -Basis. Die orale Behandlung von Ratten mit Naproxen während der Trächtigkeit und Laktation war mit verminderter F_1 -Lebensfähigkeit und Körpergewicht, verzögerter Reifung und einer etwas geringeren F_2 -Lebendwurfgröße verbunden. Die Naproxen-Steady-State-AUC für F_0 -Muttertiere wurde in dieser Studie auf etwa das 0,6–0,8-fache der menschlichen Naproxen-Exposition nach einer einzelnen Sumatriptan/Naproxen-Tablette geschätzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Natriumhydrogencarbonat
Povidon K30
Magnesiumstearat
Talkum

Überzug
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Behältnis: 3 Jahre

Blisterpackung: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Behältnis mit kindersicherem Polypropylen (PP)-Schraubverschluss: 9 Tabletten

Jedes Behältnis enthält ein Silikagel-Trocknungsmittel und eine PET-Spule.

PVC/Al/OPA/Al Blisterpackungen: 3 und 9 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7015029.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2024

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

