

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Frimig Duo 85 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 119 mg sumatriptan-sukcinátu, což odpovídá 85 mg sumatriptanu a 500 mg sodné soli naproxenu, což odpovídá 457 mg naproxenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 60 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Středně modrá potahovaná tableta ve tvaru tobolky o délce, šířce a tloušťce 19 mm x 10 mm x 7 mm s vyraženým „85/500“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Frimig Duo je indikován k akutní léčbě bolesti hlavy při záchvatech migrény s auroou nebo bez aury u dospělých pacientů, u kterých je léčba sumatriptanem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Frimig Duo je indikován k akutní léčbě migrény a nemá být používán profylakticky. Doporučená dávka sumatriptanu/naproxenu nemá být překračována.

Doporučuje se podat sumatriptan/naproxen co nejdříve po propuknutí migrenózní bolesti hlavy, ale je účinný, je-li podán v kterémkoliv stadiu záchvatu.

Doporučená dávka pro dospělé je jedna tableta obsahující 85 mg/500 mg sumatriptanu/naproxenu.

Nedojde-li po první dávce sumatriptanu/naproxenu ke zlepšení obtíží, nemá být podána druhá dávka v průběhu téhož záchvatu.

Pokud se po přechodném zlepšení po první dávce znovu objeví obtíže, lze podat další dávku při dodržení

minimálního intervalu dvou hodin mezi dávkami.

Maximální doporučená dávka v průběhu 24 hodin jsou 2 tablety užívané s odstupem nejméně 2 hodin. Bezpečnost léčby 5 a více migrenózních záchvatů v průběhu 30 dnů nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost sumatriptanu/naproxenu u dětí do 18 let nebyla stanovena.

Starší (nad 65 let)

Sumatriptan/naproxen nebyl studován u geriatrických pacientů a jeho použití u této populace se nedoporučuje. U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce jater a ledvin v souvislosti s věkem.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku sumatriptanu/naproxenu nebyl studován. Sumatriptan/naproxen je kontraindikován u pacientů se středně těžkou a těžkou (klasifikace B a C podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Sumatriptan/naproxen se nedoporučuje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (klasifikace A podle Childa a Pugh). Je-li přesto potřeba použít sumatriptan/naproxen u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, má být použita pouze jedna dávka během 24 hodin a pacient má být během léčby sledován.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku sumatriptanu/naproxenu nebyl studován. Sumatriptan/naproxen je kontraindikován u pacientů s GFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.3). Pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin má být podána pouze jedna dávka během 24 hodin a během léčby má být sledována funkce ledvin.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety Frimig Duo se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tablety se nesmí dělit, drtit ani žvýkat, protože může být ovlivněna optimální rychlost absorpce přípravku.

Tablety Frimig Duo lze podávat s jídlem nebo bez jídla

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodech 6.1

•

Sumatriptan/naproxen je kontraindikován u pacientů s:

- anamnézou infarktu myokardu nebo ischemické choroby srdeční (ICHS), koronárních vazospasmů (Prinzmetalova angina), s onemocněním periferních cév nebo se známkami a příznaky odpovídajícími ischemické chorobě srdeční
- anamnézou cévní mozkové příhody (CMP) nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA)
- dříve zjištěnou hypersenzitivní reakcí (např. nosní polypy, astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) v reakci na ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou nebo jiná nesteroidní protizánětlivá/analgetická léčiva (NSAID). Tyto reakce mohou být fatální. U těchto pacientů byly hlášeny závažné anafylaktické reakce na naproxen

- anamnézou krvácení nebo perforace v horní části gastrointestinálního traktu související s předchozí léčbou NSAID
- aktivním akutním peptickým vředem nebo gastrointestinálním krvácením nebo opakovanými předchozími epizodami (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Středně těžkou a těžkou hypertenzí a lehkou nekontrolovanou hypertenzí
- těžkým srdečním selháním
- těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace, GFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo zhoršujícím se onemocněním ledvin
- středně těžkým a těžkým poškozením funkce jater nebo aktivním onemocněním jater.

Sumatriptan/naproxen nesmí být užíván:

- současně s ergotaminem nebo deriváty ergotaminu (včetně methysergidu) nebo s jakýmkoli triptany/agonisty 5-hydroxytryptamin-1 receptoru (5-HT₁)
- současně s reverzibilními (např. moksibemid) nebo ireverzibilními (např. selegilin) inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5)
- během 2 týdnů po ukončení léčby MAO (viz bod 4.5)
- během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sumatriptan/naproxen se má podávat pouze při jasné diagnóze migrény.

Sumatriptan/naproxen není indikován k léčbě pacientů s hemiplegickou, bazilární ani oftalmoplegickou formou migrény.

Před zahájením léčby sumatriptanem/naproxenem má být, u pacientů s netypickými příznaky nebo u kterých nebyla dříve stanovena diagnóza migrény, věnována pozornost tomu, aby byla vyloučena jiná potenciálně závažná neurologická onemocnění (jako např. cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nezbytnou ke kontrole příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže). Pacienti dlouhodobě léčení nesteroidními antirevmatiky mají podstupovat pravidelnou lékařskou kontrolu za účelem sledování nežádoucích účinků. Podle International Headache Society (IHS) může pravidelné užívání přípravků k léčbě akutní nebo symptomatické migrény po dobu delší než 9 dní v měsíci a déle než 3 měsíce predisponovat k bolesti hlavy z nadužívání léků (MOH, medication overuse headache). Ta obvykle, ale ne vždy, vymizí po ukončení nadužívání.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Sumatriptan

Sumatriptan, složka přípravku Frimig Duo, může způsobit vazospasmus koronárních tepen. Sumatriptan/naproxen je kontraindikován u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, srdečními arytmiemi a u pacientů s infarktem myokardu v anamnéze (viz bod 4.3). Sumatriptan/naproxen se nedoporučuje u pacientů s rodinnou anamnézou nebo rizikovými faktory predikujícími onemocnění koronárních tepen.

Sumatriptan může být spojen s přechodnými příznaky zahrnujícími bolest na hrudi a pocit svírání, které mohou být intenzivní a postihovat hrdlo (viz bod 4.8). Pokud se má za to, že takové příznaky ukazují na ischemickou chorobu srdeční, nemají být podávány žádné další dávky sumatriptanu a má být provedeno odpovídající vyšetření.

Sumatriptan se nesmí podávat bez předchozího kardiovaskulárního vyšetření pacientům s rizikovými faktory pro vznik ischemické choroby srdeční, včetně těch pacientů, kteří jsou silnými kuřáky, nebo podstupují substituční léčbu nikotinem (viz bod 4.3). Zvláštní opatrnost je zapotřebí při podávání ženám po menopauze a mužům nad 40 let s těmito rizikovými faktory. Avšak ani tato vyšetření nemusí zachytit všechny pacienty s kardiálním onemocněním, takže ve velmi vzácných případech se mohou závažné kardiální příhody vyskytnout u pacientů bez základního kardiovaskulárního onemocnění.

Sumatriptan má být podáván s opatrností pacientům s lehkou kontrolovanou hypertenzí, protože u malého počtu pacientů bylo pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku a periferní cévní rezistence (viz bod 4.3).

Naproxen

Sodná sůl naproxenu, složka přípravku Frimig Duo, je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID). Užívání některých NSAID je spojeno se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních nežádoucích příhod (jako infarkt myokardu, iktus nebo trombotické příhody), které mohou být fatální. Riziko se může zvyšovat s délkou užívání. Vyšší riziko může být u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění.

Používání NSAID, jako je sodná sůl naproxenu, která je složkou přípravku Frimig Duo, může zvyšovat retenci sodíku v závislosti na dávce prostřednictvím renálního mechanismu, což může vést ke zvýšení krevního tlaku a/nebo exacerbaci městnavého srdečního selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo iktů). Přestože existují údaje poukazující na nižší riziko spojené s podáváním naproxenu (1 000 mg denně), určité riziko nelze vyloučit.

Podávání naproxenu je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Pokud během kardiovaskulárního vyšetření pacientova anamnéza nebo EKG vyšetření odhalí nálezy svědčící pro vazospasmus koronárních tepen nebo ischemii myokardu, sumatriptan/naproxen nesmí být podáván (viz bod 4.3).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace

Naproxen

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit souběžné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve vyšším věku, musí být poučeni, aby včas

hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby. Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů souběžně užívajících další léky, které mohou zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby naproxenem objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, musí být léčba ukončena (viz bod 4.3). S opatrností musí být podávána nesteroidní antirevmatika pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

Serotoninový syndrom

Sumatriptan

Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů užívajících současně selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a sumatriptan v ojedinělých případech popsán výskyt serotoninového syndromu (včetně mentální alterace, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit). Serotoninový syndrom byl hlášen při současné léčbě triptany a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI). Je-li souběžně podáván sumatriptan a SSRI/SNRI klinicky nezbytné, je třeba pacienty odpovídajícím způsobem sledovat (viz bod 4.5).

Dermatologické účinky

Naproxen

Velmi vzácně byly v souvislosti s podáváním NSAID hlášeny závažné kožní reakce, některé i fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8). Těmito nežádoucími účinky jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Naproxen musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Hematologické účinky

Naproxen

Naproxen snižuje agregaci trombocytů a prodlužuje dobu krvácení. Pacienti s poruchou koagulace nebo léčení přípravky interferujícími s hemostázou mají být pečlivě sledováni, pokud užívají přípravky s obsahem naproxenu (viz bod 4.5).

Epileptické záchvaty

Sumatriptan

Sumatriptan má být podáván s opatrností pacientům s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných rizikových faktorů, které snižují práh pro vznik záchvatů, protože v souvislosti se sumatriptanem byly epileptické záchvaty hlášeny (viz bod 4.8).

Hypersenzitivní reakce

Sumatriptan

U pacientů se známou přecitlivělostí na sulfonamidy může po podání sumatriptanu dojít k alergické reakci v rozsahu od projevů kožní přecitlivělosti až po anafylaktickou reakci.

Údaje o výskytu zkřížené senzitivity se sulfonamidy jsou omezené. Při zahájení léčby sumatriptanem je však nutné mít tuto skutečnost na paměti.

Naproxen

U citlivých jedinců se mohou objevit hypersenzitivní reakce. Anafylaktické (anafylaktoidní) reakce se mohou objevit jak u pacientů s hypersenzitivitou v anamnéze po expozici kyselině acetylsalicylové, jiným NSAID nebo přípravkům obsahujícím naproxen, tak u pacientů bez této anamnézy. Mohou se také objevit u jedinců s anamnézou angioedému, bronchospastické reaktivity (např. astma), rýmy a nosních polypů. Anafylaktoidní reakce, jako je anafylaxe, mohou mít fatální následky.

Renální účinky

Naproxen

Dehydratace během užívání protizánětlivých analgetik (tj. NSAID) zvyšuje riziko akutního selhání ledvin, proto je třeba před zahájením léčby naproxenem upravit možnou dehydrataci pacienta. Léčba naproxenem má být zahájena s opatrností u pacientů s anamnézou značné dehydratace. Stejně jako jiná protizánětlivá analgetika způsobila dlouhodobá léčba naproxenem renální papilární nekrózu a další patologické renální změny.

Podávání NSAID může způsobit na dávce závislé snížení tvorby prostaglandinů a vyvolat selhání ledvin. Pacienti s největším rizikem této reakce jsou pacienti s poruchou funkce ledvin, srdeční poruchou, jaterní dysfunkcí, pacienti užívající diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty receptoru angiotenzinu II a starší lidé. U těchto pacientů má být také sledována funkce ledvin (viz také bod 4.3).

Byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin, selhání ledvin, akutní intersticiální nefritidy, hematurie, proteinurie, renální papilární nekrózy a příležitostně nefrotického syndromu spojeného s naproxenem.

Respirační poruchy

Naproxen

Opatrnost je nutná při podávání pacientům trpícím bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s jejich předchozí anamnézou, protože u těchto pacientů bylo pozorováno vyvolání bronchospasmu přípravky NSAID.

Starší pacienti

Naproxen

U starších a/nebo oslabených pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Dlouhodobé užívání NSAID u těchto pacientů se nedoporučuje. Pokud je nutná dlouhodobá léčba, pacienti musí být pravidelně sledováni.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin

Naproxen

U pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nebo aktivním onemocněním jater je naproxen kontraindikován (viz bod 4.3). Stejně jako u jiných NSAID se může objevit zvýšení jednoho nebo více jaterních testů. Jaterní abnormality mohou být spíše výsledkem přecitlivělosti než přímé toxicity. Závažné jaterní reakce včetně žloutenky a hepatitidy (některé případy hepatitidy byly fatální) byly hlášeny u naproxenu stejně jako u jiných NSAID. Byla hlášena zkřížená reaktivita.

U pacientů s renální insuficiencí musí být naproxen podáván s extrémní opatrností, zvláště pokud jde o dlouhodobou léčbu. Také je třeba dbát na dostatečnou diurézu.

V případě snížené renální perfuze se doporučuje před a během léčby naproxenem monitorovat renální funkce. U pacientů s těžkou renální insuficiencí a zhoršujícím se renálním onemocněním je naproxen kontraindikován (viz bod 4.3).

Sumatriptan

Sumatriptan má být podáván s opatrností pacientům s onemocněními, která mohou výrazně ovlivnit vstřebávání, metabolismus, nebo vylučování léků, např. s poruchou funkce jater (klasifikace A nebo B podle Childa a Puga, viz bod 4.2 a 5.2) nebo ledvin.

Kombinace s jinými NSAID

Naproxen

Současné podání přípravků obsahujících naproxen a jiných NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, se nedoporučuje z důvodu kumulativního rizika vyvolání závažných nežádoucích účinků souvisejících s NSAID.

Oční účinky

Naproxen

Ve vzácných případech byly hlášeny oční abnormality (viz bod 4.8) v souvislosti s NSAID, včetně naproxenu, ačkoli se nepodařilo zjistit příčinnou souvislost. Pacienti, u kterých se při léčbě naproxenem objeví poruchy zraku, mají být vyšetřeni očním lékařem.

Další upozornění

Sumatriptan

Při současném podání triptanů a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nežádoucí účinky mohou vyskytnout častěji.

Naproxen

Antipyretické a protizánětlivé účinky naproxenu mohou snižovat horečku a zánět, a tím snížit jejich použitelnost jako diagnostických příznaků.

Dlouhodobé užívání jakéhokoli léku proti bolesti může bolest hlavy zhoršit. Pokud ke zhoršení bolesti hlavy dojde nebo existuje podezření, je třeba vyhledat lékařskou pomoc a léčbu přerušit. Diagnóza bolesti hlavy z nadužívání léků musí být brána v úvahu u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy.

U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a smíšenými poruchami pojivové tkáně může být zvýšeno riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8).

U několika pacientů byl hlášen lehký periferní edém.

V metabolických studiích nebyla pozorována žádná retence sodíku, ale nelze vyloučit, že u některých pacientů s (pravděpodobně) abnormálními srdečními funkcemi existuje vyšší riziko tohoto nežádoucího účinku.

Pokud se kůže stane jemnou, objeví-li se puchýře nebo jiné příznaky svědčící o pseudoporfyrii, léčba musí být přerušena a pacient má být pečlivě sledován.

Ve výjimečných případech může varicella způsobit závažné infekční komplikace kůže a měkkých tkání.

Dodnes nelze vyloučit zhoršení těchto infekcí přípravky NSAID. Proto se v případě planých neštovic nedoporučuje užívání naproxenu.

Starší pacienti

Při podávání vysokých dávek naproxenu starším pacientům se doporučuje opatrnost, protože existují náznaky, že se u těchto pacientů zvyšuje podíl naproxenu nevázaného na bílkoviny.

U starších pacientů se častěji objevují nežádoucí účinky NSAID, zejména gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 60 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí přípravku Frimig Duo s jinými léky nebyly provedeny. Očekává se, že interakce přípravku Frimig Duo budou odpovídat interakcím jednotlivých složek.

Ergotamin a jiné triptany/agonisté 5-HT₁ receptoru

Sumatriptan

Je známo, že přípravky obsahující námel, způsobují prodloužené vazospastické reakce. Protože tento účinek může být aditivní, jsou přípravky obsahující námel nebo přípravky námelového typu (jako dihydroergotamin nebo methysergid) kontraindikovány během 24 hodin po podání sumatriptanu/naproxenu (viz bod 4.3).

Podávání sumatriptanu/naproxenu s jinými 5-HT₁ agonisty nebylo u pacientů s migrénou hodnoceno. Vzhledem k tomu, že je při současném podávání 5-HT₁ agonistů zvýšené riziko vzniku koronárních vazospasmů teoreticky možné, je použití těchto léků v intervalu menším než 24 hodin kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory monoaminoxidázy

Sumatriptan

Ve studiích provedených na omezeném počtu pacientů snižovaly inhibitory MAO clearance sumatriptan-sukcinátu, což významně zvyšuje systémovou expozici. Proto je léčba sumatriptanem/naproxenem kontraindikována u pacientů užívajících inhibitory MAO a během 2 týdnů po ukončení léčby IMAO (viz bod 4.3).

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Sumatriptan

V postmarketingových hlášeních u pacientů užívajících současně selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a sumatriptan byl v ojedinělých případech popsán výskyt serotoninového syndromu (včetně mentální alterace, autonomní nestability a neuromuskulárních abnormalit). Serotoninový syndrom byl rovněž hlášen při současné léčbě triptany a SNRI (viz bod 4.4).

Naproxen

Pokud jsou SSRI kombinovány s NSAID, existuje zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Naproxen

Užívání NSAID v kombinaci s antikoagulancii, jako je warfarin nebo heparin, není považováno za bezpečné, pokud neprobíhá pod přímým lékařským dohledem. NSAID mohou potencovat účinek antikoagulancií (viz bod 4.4).

Methotrexát

Naproxen

Naproxen, jako jiná NSAID, snižuje na zvířecím modelu tubulární sekreci methotrexátu; proto může být toxicita methotrexátu během souběžného podávání zvýšena a je třeba opatrnosti.

Srdeční glykosidy

Naproxen

Pokud jsou NSAID podávána souběžně se srdečními glykosidy, např. digoxinem, mohou zvýšit plazmatické hladiny glykosidů. Při současné léčbě může být nutná zvýšená kontrola a úprava dávkování digitalových glykosidů.

Lithium

Sumatriptan

Současná léčba sumatriptanem a lithiem může zvýšit riziko serotoninového syndromu.

Naproxen

Při ukončování nebo zahajování souběžné léčby lithiem a NSAID je doporučeno monitorování plazmatických koncentrací lithia, které mohou být zvýšeny.

Cyklosporin

Naproxen

Tak jako u jiných NSAID je i u naproxenu doporučena opatrnost při současné léčbě s cyklosporinem, kvůli zvýšenému riziku nefrotoxicity.

Takrolimus

Naproxen

Při současném užívání NSAID s takrolimem je zvýšené riziko nefrotoxicity.

Kyselina acetylsalicylová

Naproxen

Klinické farmakodynamické údaje svědčí o tom, že souběžné užívání naproxenu a nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové nepřetržitě více než 1 den může narušit inhibici trombocytů kyselinou acetylsalicylovou. Tento efekt může přetrvávat až několik dní po ukončení léčby naproxenem. Klinický význam této interakce není znám.

Antiagregancia

Naproxen

Při kombinaci antiagregancií s NSAID existuje zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4). Experimentální studie zjistily, že klopidogrel zvyšuje gastrointestinální krevní ztráty vyvolané naproxenem. To se pravděpodobně týká všech NSAID. NSAID se nemají kombinovat s tiklopidinem kvůli dodatečné inhibici funkce trombocytů.

Laboratorní testy

Schopnost sumatriptanu/naproxenu interferovat s běžně používanými klinickými laboratorními testy nebyla zkoumána.

Sumatriptan

Není známo, že by sumatriptan-sukcinát interferoval s běžně používanými klinickými laboratorními testy.

Naproxen

Před provedením testů funkce nadledvin se doporučuje dočasně přerušit léčbu naproxenem na 48 hodin, protože naproxen může uměle interferovat s některými testy na 17-ketogenní steroidy. Podobně může naproxen interferovat s některými testy kyseliny 5-hydroxyindolové v moči.

Naproxen může snížit agregaci trombocytů a prodloužit dobu krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti při stanovení doby krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Naproxen

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií svědčí o zvýšeném riziku potratů, kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie.

Od 20. týdne těhotenství může užívání naproxenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnionem (viz výše).

Matku a novorozence na konci těhotenství:

- potencionálnímu prodloužení krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může projevit i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení porodu.

Sumatriptan

Postmarketingové údaje získané z mnoha prospektivních registrů těhotenství dokumentují výsledky od více

než 1000 těhotných žen užívajících sumatriptan během prvního trimestru. Ačkoliv jsou k dispozici pouze nedostatečné údaje k vyvození definitivních závěrů, nálezy neprokázaly zvýšený výskyt vrozených defektů. Zkušenosti s podáváním sumatriptanu během druhého a třetího trimestru jsou omezené.

Sumatriptan/naproxen

Frimig Duo nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství podán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je Frimig Duo podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Po podávání naproxenu po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba přípravkem Frimig Duo ukončena.

Přípravek Frimig Duo je kontraindikován během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Obě složky přípravku, sumatriptan i naproxen, jsou vylučovány do mateřského mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků sumatriptanu/naproxenu u kojených dětí je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby sumatriptanem/naproxenem, přičemž je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Podávání naproxenu, podobně jako jiných přípravků inhibujících cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může mít vliv na fertilitu a jejich podání se nedoporučuje u žen usilujících o početí. U žen, které mají problém otěhotnět, nebo které podstupují vyšetření kvůli plodnosti, je třeba uvažovat o vysazení naproxenu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Frimig Duo může způsobit ospalost a závratě, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jelikož Frimig Duo obsahuje sumatriptan-sukcinát i sodnou sůl naproxenu, může se u kombinovaného přípravku vyskytnout stejný typ nežádoucích účinků hlášených pro tyto jednotlivé složky.

Po použití agonistů 5-HT₁, jako je sumatriptan, došlo k závažným srdečním příhodám, včetně několika fatálních. Tyto příhody jsou velmi vzácné a většina z nich byla hlášena u pacientů s rizikovými faktory pro onemocnění koronárních tepen (coronary artery disease (CAD)). Hlášené příhody zahrnovaly vazospasmus koronárních tepen, přechodnou ischemii myokardu, infarkt myokardu, ventrikulární tachykardii a ventrikulární fibrilaci (viz body 4.3 a 4.4).

Nejčastější nežádoucí účinky u NSAID, jako je naproxen, jsou gastrointestinální, z nichž nejzávažnější je peptický vřed s krvácením nebo bez něj. K úmrtí došlo zejména u starších osob.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dospělých se sumatriptanem/naproxenem v klinických studiích (incidence $\geq 2\%$) byly: závratě, somnolence, parestzie, nauzea, sucho v ústech, dyspepsie, diskomfort na hrudi. Během léčby sumatriptanem/naproxenem nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy ve srovnání se stanoveným bezpečnostním profilem pro jednotlivé látky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost výskytu je definována: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Sumatriptan

Orgánový systém	Časté	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce v rozsahu od kožních reakcí přecitlivělosti (jako např. kopřivka) až po anafylaktickou reakci
Psychiatrické poruchy			Úzkost
Poruchy nervového systému	Závrať, mravenčení, ospalost, smyslové poruchy včetně parestezie a hypestezie		Epileptické záchvaty*, třes, dystonie, nystagmus, skotomy
Poruchy oka			Záblesky před očima, diplopie, snížení vizu. Ztráta vizu včetně trvalých defektů**
Srdeční poruchy			Bradykardie, tachykardie, palpitace, arytmie, přechodné ischemické změny na EKG, koronární arteriální vazospasmus, angina pectoris, infarkt myokardu (viz bod 4.3 a 4.4)
Cévní poruchy	Přechodné zvýšení krevního tlaku objevující se brzy po podání léčby, zrudnutí.		Hypotenze, Raynaudův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea a zvracení***		Ischemická kolitida, průjem, dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Pocit těžkosti (obvykle přechodný, může být intenzivní a může postihnout kteroukoliv část těla včetně hrudníku a krku). Bolest svalů		Ztuhlost šije, artralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, pocit tepla nebo chladu, tlaku nebo napětí (tyto příznaky jsou obvykle přechodné, mohou být intenzivní a mohou postihnout kteroukoliv část těla včetně hlavy a krku). Pocit slabosti, únava (oba příznaky jsou většinou lehké až středně těžké a přechodné)		Bolest aktivována zraněním, bolest aktivována zánětem.
Vyšetření		Občas byly pozorovány lehké poruchy jaterních funkčních testů	

*Ačkoliv se některé vyskytly u pacientů buď s anamnézou epileptických záchvatů, nebo v souvislosti se stavy predisponujícími ke vzniku epileptických záchvatů, byly rovněž hlášeny u pacientů bez zjevných predisponujících faktorů.

**Poruchy vizu mohou rovněž doprovázet vlastní záchvat migrény.

***Vyskytly se u některých pacientů, není však zřejmé, zda souvisí s podáním sumatriptanu nebo základním onemocněním

Naproxen

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácně	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					Eozinofilie, trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, hemolytická anémie, aplastická anémie, agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce, anafylaktická reakce, angioneurotický edém		
Poruchy metabolismu a výživy			Hyperkalemie, retence tekutin			
Psychiatrické poruchy			Změny nálady, deprese, neschopnost			

			koncentrace, kognitivní porucha, nespavost, poruchy spánku			
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrat', točení hlavy	Konvulze		Aseptická meningitida, zhoršení Parkinsonovy choroby	
Poruchy oka		Porucha zraku.				
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus, porucha sluchu		Ztráta sluchu		
Srdeční poruchy		Zhoršení srdečního selhávání (edém, dušnost)	Palpitace			
Cévní poruchy					Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*)				Plicní edém, zhoršení astmatu	Eosinofilní pneumonitida	
Gastrointesti nální poruchy**)	Bolest horní části břicha, pálení žáhy, nauzea, zácpa	Stomatitid a, průjem, zvracení, dyspepsie	Gastrointestiná lní vředy, krvácení a/nebo perforace, hemateméza, meléna, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby		Sialadenitida, pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení hodnot jaterních enzymů, žloutenka	Toxická hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritue, kožní vyrážka, kopřivka, zvýšené pocení,		Alopecie, fotosenzitivita, pseudoporfyrie.	Exacerbace lichen planus, exacerbace erythema nodosum, exacerbace systémového lupus erythematodes	

		purpura, ekchymóza			(SLE), toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, Stevensův- Johnsonův syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Bolest svalů a svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest					Hematurie, renální selhání, glomerulonefritida, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom, papilární nekróza	
Poruchy reprodukčníh o systému a prsu			Menstruační poruchy			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Žízeň			Pyrexie

Popis vybraných nežádoucích účinků

*) Edém, hypertenze a srdeční selhání byly hlášeny v souvislosti s léčbou NSAID.

Informace z klinických studií a epidemiologické údaje naznačují, že užívání naproxenu, zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě, může mít souvislost s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody).

**) Gastrointestinální trakt: Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky souvisí s gastrointestinálním traktem. Mohou se objevit vředy, perforace a gastrointestinální krvácení. Ty mohou být někdy život ohrožující, zejména pro starší pacienty. Po použití naproxenu byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, nadýmání, zácpa, pálení žáhy, bolest břicha, meléna, hematemeza, ulcerózní stomatitida a exacerbace kolitidy nebo Crohnovy choroby. Gastritida byla pozorována vzácněji.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky po předávkování naproxenem

Příznaky předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolest v oblasti žaludku, ospalost, závratě, dezorientaci, průjem, žaludeční krvácení, konvulze (vzácně), přechodné změny jaterních funkcí, hypoprotrombinemii, selhání ledvin, apnoe a metabolickou acidózu.

Příznaky po předávkování sumatriptanem

Podávání dávek nad 400 mg perorálně a 16 mg subkutánně nebylo spojeno s výskytem jiných nežádoucích účinků než uvedených v bodu 4.8.

Léčba

Léčba předávkování naproxenem

Pacienti mají být léčeni symptomaticky podle potřeby. Aktivní uhlí má být pacientovi podáno do jedné hodiny po požití, aby se inhibovala absorpce a přerušil enterohepatální oběh.

Hemodialýza snižuje plazmatickou koncentraci naproxenu z důvodu vysokého stupně vazby na proteiny. Nicméně hemodialýza může být stále vhodná u pacientů s renálním selháním, kteří požili naproxen. Hemodialýza může urychlit eliminaci hlavního metabolitu naproxenu, 6-O-desmethylnaproxenu.

K prevenci gastrointestinálních komplikací má být zváženo podání H_2 blokátoru nebo inhibitoru protonové pumpy. Má být zajištěno dostatečné vylučování moči. Je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin a jater. Další opatření mohou být indikována podle klinického stavu pacienta.

Léčba předávkování sumatriptanem

V případě předávkování má být pacient monitorován po dobu alespoň 10 hodin a podle potřeby má být zahájena standardní podpůrná léčba. Není známo, jaký účinek na koncentraci sumatriptanu v plazmě má hemodialýza nebo peritoneální dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, ATC kód: N02CC

Mechanismus účinku

Frimig Duo je fixní kombinace sumatriptan-sukcinátu a sodné soli naproxenu, z nichž každá přispívá k úlevě od bolesti při migréně prostřednictvím farmakologicky odlišných mechanismů účinku.

Sumatriptan

Sumatriptan je specifický selektivní agonista 5-hydroxytryptamin-1 receptoru (5HT_{1D}) bez účinku na další subtypy 5HT receptorů (5HT₂₋₇).

Receptor 5HT_{1D} se nachází převážně v kraniálních cévách a zprostředkovává vazokonstrikci. U zvířat sumatriptan způsobuje selektivní vazokonstrikci v karotickém řečišti, které zásobuje krví extrakraniální a intrakraniální tkáň, např. meningy, ale neovlivňuje průtok krve mozkem. Rozšíření a/nebo edém těchto cév

se zdají být základním mechanismem vzniku migrény u člověka.

Dosavadní výzkumy navíc nasvědčují, že sumatriptan inhibuje aktivitu n. trigeminus. Oba tyto vlivy (vazokonstrikce v kraniálních cévách a inhibice n. trigeminus) se mohou podílet na antimigrenózním účinku sumatriptanu u člověka.

Naproxen

Sodná sůl naproxenu je nesteroidní protizánětlivá látka (NSAID) s antipyretickým účinkem, jak bylo prokázáno v klasických testech na zvířatech. Naproxen vykazuje svůj protizánětlivý účinek dokonce i u zvířat po adrenalectomii, což naznačuje, že jeho účinek není zprostředkován prostřednictvím osy hypofýza nadledviny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Klinické komparativní studie interakce a biologické dostupnosti s kombinací sumatriptanu a naproxenu prokázaly, že kombinovaný přípravek Frimig Duo neměl žádný významný vliv na celkovou biologickou dostupnost sumatriptanu a naproxenu ve srovnání s podáváním léčivých látek jako jednotlivých složek. Ve zkřížené studii u 16 subjektů byla farmakokinetika obou složek podávaných jako sumatriptan/naproxen podobná farmakokinetice jednotlivých složek během záchvatu migrény i během období bez migrény.

Sumatriptan

Sumatriptan-sukcinát, je-li podáván jako Frimig Duo, má průměrnou maximální koncentraci ($C_{\max}$) přibližně 40 ng/ml při podání během migrény. Medián $T_{\max}$ sumatriptan-sukcinátu podávaného v přípravku Frimig Duo byl 1,5 hodiny (rozmezí: 0,5 až 4,0 hodiny).

Naproxen neměl po podání v přípravku Frimig Duo žádný významný účinek na farmakokinetiku sumatriptanu. Expozice (AUC) sumatriptanu po podání přípravku Frimig Duo je úměrná dávce sumatriptanu. $C_{\max}$ je o 17 % vyšší ve srovnání se sumatriptanem v dávce 85 mg podávaným samostatně u zdravých dobrovolníků.

Po dvou dávkách podaných s odstupem 2 hodin dochází k 1,6násobnému zvýšení $C_{\max}$ sumatriptanu a zvýšení AUC úměrnému dávce ve srovnání s jednou dávkou přípravku Frimig Duo.

Biologická dostupnost sumatriptan-sukcinátu je přibližně 14 %, primárně kvůli presystémovému (first-pass) metabolismu a částečně kvůli neúplné absorpci.

Naproxen

Po podání přípravku Frimig Duo zdravým dobrovolníkům je čas k dosažení maximální koncentrace naproxenu zpožděn a $C_{\max}$ je o 25 % nižší ve srovnání s naproxenem podávaným samostatně. Sodná sůl naproxenu, pokud je podávána jako přípravek Frimig Duo během migrény, má $C_{\max}$ přibližně 50 µg/ml a medián $T_{\max}$ 6 hodin (rozmezí: 3 až 16 hodin), což je přibližně o 3 až 5,5 hodiny později než po podání jedné dávky samotného naproxenu dle údajů v literatuře. Nejpravděpodobnějším důvodem je zpoždění vyprazdňování žaludku způsobené sumatriptanem.

Expozice (AUC) naproxenu po podání přípravku Frimig Duo je úměrná dávce naproxenu.

Po dvou dávkách podaných s odstupem 2 hodin dochází k 1,5násobnému zvýšení $C_{\max}$ naproxenu a 1,6násobnému zvýšení AUC ve srovnání s jednou dávkou přípravku Frimig Duo.

Sodná sůl naproxenu se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu s biologickou dostupností *in vivo* 95 %.

Současné podávání s jídlem

Jídlo nemělo žádný významný vliv na biologickou dostupnost sumatriptan-sukcinátu nebo sodné soli naproxenu podaných v přípravku Frimig Duo, ale mírně zpomalilo T_{max} sumatriptan-sukcinátu asi o 0,6 hodiny. Tyto údaje naznačují, že Frimig Duo může být podáván bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Sumatriptan

Vazba na plazmatické proteiny je nízká (14 až 21 %), průměrný distribuční objem je 170 litrů.

Naproxen

Vazba naproxenu na plazmatické proteiny je v běžných dávkách vyšší než 99 %.

Metabolismus

Sumatriptan

Sumatriptan se metabolizován především monoaminoxidázou A. Hlavní metabolit, indolacetátový analog sumatriptanu, se vylučuje zejména močí, kde je přítomen jako volná kyselina a glukuronidový konjugát. Nemá žádné známé účinky na aktivitu receptorů 5HT₁ či 5HT₂. Sekundární metabolity nebyly identifikovány.

Naproxen

Třicet procent naproxenu je metabolizováno v játrech (CYP450 izoenzymy 1A2, 2C8 A 2C9) na neúčinný 6-demethyl-naproxen. Naproxen i 6-O-desmethylnaproxen jsou dále metabolizovány na své glukuronidové nebo sulfátové konjugované metabolity.

Eliminace

Sumatriptan

Poločas vylučování je přibližně 2 hodiny. Celková průměrná plazmatická clearance je přibližně 1160 ml/min a průměrná renální plazmatická clearance asi 260 ml/min. Extrarenální clearance se podílí asi z 80 % na celkové clearanci a naznačuje, že sumatriptan se primárně metabolizuje oxidačními mechanismy pomocí monoaminoxidázy A.

Naproxen

Se zvyšující se dávkou je vylučování naproxenu močí rychlejší, než by se dalo očekávat na základě lineárních procesů. Plazmatický poločas je přibližně 11–15 hodin. Přibližně 95 % podané dávky se vylučuje močí, především ve formě naproxenu, 6-O-desmethylnaproxenu nebo konjugovaných forem uvedených látek.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální klinické farmakologické studie k hodnocení farmakokinetiky sumatriptanu/naproxenu u subjektů s poruchou funkce ledvin.

Sumatriptan

Sumatriptan nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Nerenální clearance však představuje asi

80 % celkové clearance. Sumatriptan má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Naproxen

Farmakokinetika naproxenu u jedinců s renální insuficiencí ve srovnání s jedinci s normální renální funkcí neprokázala žádný rozdíl v poločase, žádné známky akumulace naproxenu nebo sníženou vazbu na proteiny. Protože je však naproxen metabolizován na konjugáty primárně vylučované ledvinami, možnost akumulace metabolitů naproxenu v přítomnosti renální insuficience existuje, i když u epizodické léčby navrhované pro kombinaci sumatriptan/naproxen je to méně pravděpodobné. Při podávání kombinace sumatriptan/naproxen pacientům s renální insuficiencí je však třeba postupovat opatrně. Kombinace sumatriptan/naproxen je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální klinické farmakologické studie k hodnocení farmakokinetiky sumatriptanu/naproxenu u subjektů s poruchou funkce jater.

Sumatriptan

Biologická dostupnost sumatriptanu po perorálním podání může být výrazně zvýšena u pacientů s onemocněním jater. Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater měli přibližně 80% zvýšení AUC a C_{max} ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetický profil sumatriptanu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikace B podle Childa a Pugh) ukázal, že tito pacienti po perorální dávce 50 mg mají mnohem vyšší plazmatické koncentrace sumatriptanu než zdraví jedinci. Protože sumatriptan/naproxen obsahuje 85 mg sumatriptanu, jeho použití u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. Sumatriptan/naproxen je kontraindikován u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Naproxen

Naproxen je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné formální klinické farmakologické studie k hodnocení farmakokinetiky sumatriptanu/naproxenu u starších pacientů.

Sumatriptan

Nezdá se, že by farmakokinetika sumatriptanu byla u starších pacientů změněna. Jeho použití u starších pacientů se však nedoporučuje z důvodu pravděpodobné přítomnosti souběžného onemocnění, snížené funkce jater a kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Naproxen

Studie s naproxenem naznačují, že ačkoliv se celková plazmatická koncentrace naproxenu nemění, nenavázaná frakce je u starších osob zvýšena. Klinický význam tohoto zjištění není jasný, i když je možné, že zvýšení koncentrace volného naproxenu může být u některých starších pacientů spojeno se zvýšením četnosti nežádoucích účinků.

Etnický původ

Vliv rasy na farmakokinetiku sumatriptanu/naproxenu nebyl studován

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávek

S kombinací sumatriptan/naproxen byly provedeny perorální toxikologické studie s opakovanými dávkami

u myši trvající až 13 týdnů. Toxicita sumatriptanu/naproxenu po opakovaném perorálním podání myším byla charakteristická známou toxicitou naproxenu (cíli na gastrointestinální trakt a ledviny); charakteristika toxicity, která se vyskytla, nebyla změněna kombinovaným podáváním se sumatriptanem. Obecně byly samice na podobnou dávku naproxenu citlivější než samci; to může souviset s rozdíly v expozici (C_{max}), která byla obecně vyšší (~1,5krát) u samic ve srovnání se samci při podobné dávce. K úmrtí došlo při dávkách ≥ 100 mg/kg/den naproxenu u myších samců a ≥ 50 mg/kg/den u myších samic, pokud byly podávány samostatně i v kombinaci se sumatriptanem.

Primární toxicity se vyskytly v žaludku a ledvinách. V žaludku byly změny lokalizovány hlavně v pylorické oblasti žaludku (zasahující do duodena a jejunu u samic) a byly charakterizovány erozemi a vředy doprovázenými zánětem a hyperplazií žláz u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky naproxenu samostatně nebo v kombinaci se sumatriptanem. V ledvinách byla jako primární toxicita identifikována dilatace kortikálních tubulů (po podání naproxenu samotného nebo v kombinaci se sumatriptanem). Hladina bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL) byla 100/30 mg/kg/den sumatriptanu/naproxenu po 13 týdnech každodenního opakovaného perorálního podávání samcům a samicím myši. Průměrná expozice (AUC_{0-inf}) myši sumatriptanem při NOAEL byla 30- až 38krát vyšší než expozice člověka sumatriptanem a 0,8-1,4krát vyšší expozice naproxenem než po jedné perorální dávce tablety sumatriptan/naproxen.

Genotoxicita

Sumatriptan a naproxen testované samostatně a v kombinaci byly negativní v testu bakteriálních reverzních mutací *in vitro* a v mikronukleovém testu *in vivo* u myši. Kombinace sumatriptanu a naproxenu byla negativní v *in vitro* testu myšího lymfomu TK v přítomnosti a nepřítomnosti metabolické aktivace. Naproxen samotný a v kombinaci se sumatriptanem byl pozitivní v *in vitro* testu klastogenicity v savčích buňkách v přítomnosti a nepřítomnosti metabolické aktivace, zatímco sumatriptan samotný byl v těchto testech negativní. Po 7 dnech podávání kombinace sumatriptanu a naproxenu dvakrát denně u lidských dobrovolníků nebyly v lymfocytech periferní krve vyvolány chromozomální aberace.

Kancerogenita

U kombinace sumatriptan/naproxen nebyly provedeny žádné studie karcero-genity.

Kancerogenní potenciál sumatriptanu byl hodnocen ve studiích perorální karcero-genity u myši a potkanů. V souvislosti s podáváním sumatriptanu nebyl u žádného druhu prokázán nárůst nádorů. Kancerogenní potenciál naproxenu byl hodnocen ve dvou studiích karcero-genity po perorálním podání u potkanů. V žádné studii nebyl nalezen žádný důkaz malignity.

Fertilita

Vliv kombinace sumatriptan/naproxen na fertilitu u zvířat nebyl studován.

Ve studii, ve které byl samcům a samicím potkanů denně podáván perorálně sumatriptan před a po dobu páření, došlo ke snížení plodnosti, sekundárně k poklesu páření u zvířat léčených dávkami 50 a 500 mg/kg/den. Nejvyšší dávka bez účinku pro toto zjištění byla 5 mg/kg/den, přibližně polovina perorální dávky 100 mg pro člověka na bázi mg/m². V podobné studii se sumatriptanem podávaným subkutánně nebyla prokázána porucha fertility při dávkách až 60 mg/kg/den, což je maximální testovaná dávka, která odpovídá přibližně 6násobku perorální dávky 100 mg pro člověka na bázi mg/m². Perorální podávání maximálně tolerované dávky naproxenu samcům a samicím potkanů před a během páření nemělo žádné nepříznivé účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost. AUC naproxenu v ustáleném stavu byla odhadnuta na přibližně 0,6-0,8násobek expozice naproxenem u člověka po jedné tabletě obsahující sumatriptan/naproxen.

Vývojová toxicita

Studie vývojové toxicity (embryo-fetální) s kombinací sumatriptan/naproxen byla provedena pouze u

králíků.

Perorální léčba naproxenem a sumatriptanem/naproxenem u březích králíků vyvolala toxicitu pro matku, snížení hmotnosti plodu a zvýšení celkové a časné resorpce a úmrtí plodu. Mateřská toxicita se projevila jako snížený přírůstek tělesné hmotnosti nebo ztráta tělesné hmotnosti během období léčby a snížení spotřeby krmiva. Hmotnost plodu (růst) byla významně snížena při všech dávkách podaných matce. Ke zvýšení průměrného počtu celkových resorpcí na vrh a časných resorpcí na vrh a resorbovaných plodů na vrh došlo ve všech dávkových skupinách. V léčených skupinách se vyskytl mírně vyšší výskyt tří typů malformací - srostlé kaudální obratle, izolovaný defekt mezikomorového septa a perzistující truncus arteriosus se sekundárním defektem mezikomorového septa. NOAEL nebyla v této studii identifikována a nejnižší hodnocená kombinovaná dávka byla spojena s expozicí naproxenem (AUC) u samic nižší nebo rovnou expozici u člověka po jedné tabletě sumatriptanu/naproxenu.

V předchozích studiích byla perorální léčba březím potkanů sumatriptanem během období organogeneze spojena se zvýšeným výskytem abnormalit cervikotorakálních a umbilikálních krevních cév, embryonální/fetální toxicitou, zvýšeným výskytem malformací a sníženým přežitím mláďat. Nejvyšší dávka bez účinku byla přibližně 60 mg/kg/den, což je přibližně 6násobek maximální jednotlivé doporučené perorální dávky 100 mg pro člověka na bázi mg/m². Perorální léčba březích samic potkanů naproxenem (25 mg/kg/den) během období organogeneze byla spojena se sníženým počtem živých plodů, zvýšenými pre- a postimplantačními ztrátami a zvýšeným výskytem krčních žeber v důsledku významné mateřské toxicity. Expozice březích samic naproxenem v ustáleném stavu byla 0,6-0,8násobkem expozice naproxenem pro člověka po jedné tabletě sumatriptanu/naproxenu. Plazmatické koncentrace naproxenu u plodu byly přibližně 0,6násobkem koncentrací u matky.

Peri- a postnatální reprodukční toxicita

Nebyla provedena žádná prenatalní a postnatální vývojová studie s kombinace sumatriptan/naproxen.

Perorální léčba sumatriptanem u potkanů během pozdní březosti a během laktace byla spojena se snížením přežití mláďat. Nejvyšší dávka bez účinku pro toto zjištění byla 100 mg/kg/den, což je přibližně 10násobek maximální jednotlivé doporučené perorální dávky 100 mg pro člověka na bázi mg/m². Perorální léčba naproxenem u potkanů během březosti a laktace byla spojena se sníženou životaschopností F₁ a sníženou tělesnou hmotností, opožděným dospíváním a mírně nižší velikostí živého vrhu F₂. AUC naproxenu v ustáleném stavu u samic F₀ v této studii byla odhadnuta na přibližně 0,6-0,8násobek expozice naproxenem u člověka po jedné tabletě sumatriptanu/naproxenu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Hydrogenuhlíčan sodný
Povidon
Magnesium-stearát
Mastek

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička: 3 roky.

Blistr: 2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem obsahující 9 tablet.

Lahvička obsahuje pouzdro se silikagelovým vysoušedlem a PET výplň.

PVC/Al/OPA/Al blistr obsahující 9 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

33/348/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2024