

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suvexx 85 mg/500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 119 mg sumatriptansuccinaat, overeenkomend met 85 mg sumatriptan en 500 mg naproxennatrium overeenkomend met 457 mg naproxen.

Hulpstof met bekend effect:

Iedere tablet bevat 60 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Capsulevormige, mediumblauwe filmomhulde tablet met lengte, breedte en dikte van 19 mm x 10 mm x 7 mm met de inscriptie "85/500" aan de ene zijde, en effen aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Suvexx is geïndiceerd voor de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura, bij volwassen patiënten bij wie de behandeling met een mono-entiteit product onvoldoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Suvexx is geïndiceerd voor de acute behandeling van migraine en dient niet profylactisch gebruikt te worden. De aanbevolen dosering van sumatriptan/naproxen mag niet overschreden worden.

Het wordt geadviseerd om sumatriptan/naproxen zo vroeg mogelijk na aanvang van de migraine-hoofdpijn te geven, maar het middel is doeltreffend wanneer het toegediend wordt in eender welk stadium van de hoofdpijnfase.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is één tablet sumatriptan/naproxen 85 mg/500 mg.

Als de patiënt niet reageert op de eerste dosis sumatriptan/naproxen dient geen tweede dosis ingenomen te worden tijdens dezelfde aanval.

Als de patiënt gereageerd op de eerste dosis maar de symptomen keren een tweede keer terug, mag een tweede dosis gegeven worden op voorwaarde dat er een minimuminterval van twee uur is tussen beide doses.

De maximale aanbevolen dosis per 24 uur is 2 tabletten, die met een verschil van minimaal 2 uur ingenomen worden.

De veiligheid van behandeling van een gemiddelde van meer dan 5 migraine-aanvallen gedurende een periode van 30 dagen werd niet bepaald.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sumatriptan/naproxen bij kinderen in de leeftijd van minder dan 18 jaar werden nog niet vastgesteld.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Sumatriptan/naproxen werd niet onderzocht bij geriatrische patiënten en het gebruik ervan binnen deze populatie wordt niet aanbevolen. Oudere patiënten hebben vaker een leeftijdsgebonden verminderde lever- en nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen werd niet onderzocht. Sumatriptan/naproxen is tegenaangewezen bij patiënten met milde en ernstige (Child Pugh B en C) leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Sumatriptan/naproxen wordt niet aanbevolen bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh A). Als het noodzakelijk is om sumatriptan/naproxen toe te dienen bij patiënten met milde leverinsufficiëntie, dient slechts één enkele dosis gebruikt te worden binnen een periode van 24 uur en de patiënt dient gemonitord te worden tijdens de behandeling.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen werd niet onderzocht. Sumatriptan/naproxen is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een GFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met milde of gematigde nierinsufficiëntie dient slechts één dosis toegediend te worden binnen een periode van 24 uur en de nierfunctie dient gemonitord te worden tijdens de behandeling.

Wijze van toediening

Orale toediening.

Suvexx tabletten dienen in hun geheel ingeslikt te worden met water. De tabletten mogen niet gedeeld, fijngestampt of gekauwd te worden omdat dit de optimale absorptiesnelheid van het geneesmiddel kan beïnvloeden.

Suvexx tabletten mogen met of zonder voeding toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sumatriptan/naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- Ernstig hartfalen, een voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, coronair vasospasme (Prinzmetal angina), perifere vasculaire ziekte of symptomen of tekenen consistent met ischemische hartziekte.
- een voorgeschiedenis van een ischemische beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (transient ischemic attack (TIA)), want deze patiënten hebben een verhoogd risico op ischemische beroerte.
- eerder aangetoonde overgevoeligheidsreacties (vb. neuspoliepen, astma, rhinitis, angio-oedeem of urticaria) in respons op ibuprofen, aspirine of andere niet-steroidale anti-inflammatoire/analgetische geneesmiddelen (NSAID's). Deze reacties zijn potentieel fataal. Ernstige anafylactoïde reacties op naproxen werden gemeld bij deze patiënten.
- een voorgeschiedenis van bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal of bovenste maag-darmkanaalperforatie, in samenhang met vroegere behandelingen met NSAID's.
- actieve acute maagzweren of maagdarmstelselbloeding of weerkerende vroegere episodes (twee of meer afzonderlijke episodes van bewezen zweervorming of bloeding).

- gematigde en ernstige hypertensie en milde ongecontroleerde hypertensie.
- ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid, GFR < 30 ml/min/1,73m²).
- gematigde en ernstige leverinsufficiëntie.

Sumatriptan/naproxen mag niet gebruikt worden

- gelijktijdig met ergotamine of met derivaten van ergotamine (met inbegrip van methysergide) of een triptan/5-hydroxytryptamine₁ (5-HT₁) receptor-agonist.
- gelijktijdig met reversibele (vb. moclobemide) of irreversibele (vb. selegiline) monoamine oxidase-inhibitoren (MAOI's) (zie rubriek 4.5).
- binnen twee weken na het stopzetten van een MAOI-behandeling (zie rubriek 4.5).
- gedurende het laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sumatriptan/naproxen dient enkel gebruikt te worden wanneer er een duidelijke diagnose van migraine is.

Sumatriptan/naproxen is niet geïndiceerd voor gebruik van hemiplegische, basilaire of oftalmoplegische migraine.

Vóór een behandeling met sumatriptan/naproxen dienen potentieel ernstige neurologische aandoeningen (vb. beroerte, TIA) zorgvuldig uitgesloten te worden indien de patiënt zich aandient met atypische symptomen of indien er geen geschikte diagnose voor het gebruik van sumatriptan gesteld werd.

Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagst mogelijke effectieve dosis te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder). Patiënten die gedurende een langere tijd behandeld worden met NSAID's dienen geregeld medische opvolging te ondergaan voor mogelijke bijwerkingen. Volgens de International Headache Society (IHS) kan regelmatige inname van acute of symptomatische migrainemedicatie gedurende meer dan 9 dagen per maand en langer dan 3 maanden predisponeren voor hoofdpijn t.g.v. overgebruik van medicatie (MOH). Gewoonlijk, maar niet altijd, houdt dit op na stopzetting van het overmatig gebruik.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire gevolgen

Sumatriptan

Sumatriptan, een bestanddeel van Suvexx, kan kransslagadervasospasmen veroorzaken.

Sumatriptan/naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, ischemische coronaire hartziekte, hartritmestoornissen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct (zie rubriek 4.3). Sumatriptan/naproxen wordt niet aanbevolen bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van of risicofactoren die mogelijk wijzen op een kransslagaderaandoening.

Sumatriptan kan in verband gebracht worden met voorbijgaande symptomen als pijn op de borst en benauwde gevoelens die intens kunnen zijn en ook de keel omvatten (zie rubriek 4.8). Wanneer vermoed wordt dat zulke symptomen wijzen op een ischemische hartziekte dient geen verdere dosis van sumatriptan toegediend te worden en dient een gepaste evaluatie uitgevoerd te worden.

Sumatriptan mag niet worden gegeven aan patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekte, inclusief patiënten die zwaar roken of nicotinevervangende therapieën gebruiken, zonder voorafgaande cardiovasculaire evaluatie (zie rubriek 4.3). Speciale aandacht moet worden besteed aan postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 40 jaar met deze risicofactoren. Het is echter mogelijk dat bij deze beoordelingen niet elke patiënt met een hartziekte wordt geïdentificeerd en in zeer zeldzame gevallen hebben zich ernstige cardiale voorvallen voorgedaan bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire ziekte.

Sumatriptan dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met milde gecontroleerde hypertensie, gezien voorbijgaande verhogingen van de bloeddruk en verhoogde perifere vasculaire resistentie waargenomen werden bij een klein aantal patiënten (zie rubriek 4.3).

Naproxen

Naproxennatrium, een bestanddeel van Suvexx, is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). Het gebruik van bepaalde NSAID's wordt in verband gebracht met een toename in de incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen (zoals myocardinfarct, beroerte of trombose) die fataal kunnen zijn. Het risico kan hoger zijn naarmate de gebruiksduur toeneemt. Patiënten met cardiovasculaire ziektes of met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes lopen mogelijk een verhoogd risico.

Het gebruik van NSAID's, zoals naproxennatrium, wat een bestanddeel van Suvexx is, kan dosisgerelateerd natriumretentie bevorderen via een renaal mechanisme, wat kan uitmonden in een verhoogde bloeddruk en/of verergering van congestief hartfalen.

Informatie uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen uit dat het gebruik van bepaalde NSAID's (voornamelijk in hogere doseringen en bij gebruik op langere termijn) in verband gebracht kan worden met een licht verhoogd risico op trombose in de slagaders (vb. myocardinfarct of beroerte). Epidemiologische studies suggereren dat naproxen in lage doseringen (1.000 mg per dag) in verband gebracht kan worden met een verminderd risico, maar een bepaalde mate van risico kan niet uitgesloten worden.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, bestaande ischemische hartziekte, perifere arteriële aandoeningen en/of cerebrovasculaire ziektes dienen enkel na zorgvuldige overweging behandeld te worden met naproxen. Dezelfde overwegingen dienen gemaakt te worden vooraleer een behandeling op lange termijn op te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes (vb. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie

Naproxen

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, mogelijk fataal, werden gemeld bij het gebruik van alle NSAID's op eender welk tijdstip tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgaande ernstige gastro-intestinale bijwerkingen.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is groter bij hogere doses, bij voorgaande ulceraties, voornamelijk indien ze gecompliceerd werden door bloeding en perforatie (zie rubriek 4.3) en bij oudere patiënten. Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de kleinst mogelijk verkrijgbare dosis. Een gecombineerde behandeling met beschermende producten (bv. misoprostol of protonpompinhibitoren) dient overwogen te worden bij deze patiënten en bij patiënten die tegelijk lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die mogelijk het gastro-intestinale risico vergroten, nodig hebben (zie rubriek 4.5).

Patiënten die voorheen een probleem hadden met gastro-intestinale toxiciteit, voornamelijk oudere patiënten, dienen ieder ongewoon abdominaal symptoom (vooral bloeding) te melden, voornamelijk bij het begin van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers en producten die de bloedplaatjesaggregatie tegengaan, zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die naproxen krijgen, dient de behandeling gestopt te worden (zie rubriek 4.3). NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ziekte (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) daar deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Serotoninesyndroom

Sumatriptan

Zeldzame post-marketing meldingen beschrijven patiënten met het serotoninesyndroom (inclusief gewijzigde mentale status, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en sumatriptan. Het serotoninesyndroom werd gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Indien gelijktijdige behandeling van sumatriptan en een SSRI of een SNRI klinisch gerechtvaardigd is, wordt een gepaste observatie van de patiënt aangeraden (zie rubriek 4.5).

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Naproxen

Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met naproxen (zie rubriek 4.8). Het lijkt erop dat patiënten het grootste risico op deze reacties lopen bij het begin van de behandeling: in de meerderheid van de gevallen begon deze reactie in de eerste maand van de behandeling. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met Suvexx onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van Suvexx, mag de behandeling daarmee niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

Hematologische reacties

Naproxen

Naproxen vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Patiënten met stollingsstoornissen of die een behandeling met geneesmiddelen krijgen die interfereert met de hemostase dienen zorgvuldig gemonitord te worden wanneer naproxen-bevattende geneesmiddelen toegediend worden (zie rubriek 4.5).

Insulten

Sumatriptan

Sumatriptan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of andere risicofactoren die de epileptische drempel verlagen, aangezien insulten werden gemeld in verbinding met sumatriptan (zie rubriek 4.8).

Overgevoelighedsreacties

Sumatriptan

Patiënten met een gekende overgevoeligheid voor sulfonamiden kunnen een allergische reactie vertonen na toediening van sumatriptan. Reacties lopen uiteen van cutane overgevoeligheid tot anafylaxie. Het bewijs van kruisgevoeligheid is beperkt, maar voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van sumatriptan bij deze patiënten.

Naproxen

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij gevoelige personen. Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij zowel patiënten met als zonder voorgeschiedenis van overgevoeligheid of blootstelling aan acetylsalicylzuur, andere NSAID's of naproxen-bevattende producten. Ze kunnen ook optreden bij personen met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bv. astma), rhinitis en neuspoliepen. Anafylactoïde reacties, zoals anafylaxie, kunnen een fatale afloop hebben.

Renale gevolgen

Naproxen

Dehydratie tijdens het gebruik van anti-inflammatoire analgetica (nl. NSAID's) verhoogt het risico op acuut nierfalen; mogelijke dehydratie van de patiënt dient gecorrigeerd te worden vooraleer de behandeling met naproxen op te starten. De behandeling met naproxen dient met voorzichtigheid opgestart te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van aanzienlijke dehydratie. Zoals met andere anti-inflammatoire analgetica veroorzaakte een lange-termijnbehandeling met naproxen renale papillaire necrose en andere pathologische nierafwijkingen.

De toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke verlaging van de vorming van prostaglandines veroorzaken, evenals nierfalen. Patiënten met een verminderde nierfunctie, hartinsufficiëntie, leverdisfunctie, patiënten die diuretica, angiotensineconverterende enzymremmers, angiotensine II-receptorantagonisten nemen, en oudere patiënten lopen het grootste risico op deze reactie. De nierfunctie bij deze patiënten dient eveneens gemonitord te worden (zie ook rubriek 4.2).

Er zijn meldingen van een verminderde nierfunctie, nierfalen, acute interstitiële nefritis, hematurie, proteïnurie, renale papillaire necrose en occasioneel nefrotisch syndroom in verbinding met naproxen.

Ademhalingsaandoeningen

Naproxen

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening aan patiënten die lijden aan of met een voorgeschiedenis van bronchiaal astma of allergische ziektes aangezien er gemeld werd dat NSAID's bronchospasmen kunnen uitlokken bij deze patiënten.

Ouderen

Naproxen

Oudere en/of verzwakte patiënten hebben een toegenomen frequentie van bijwerkingen op NSAID's, voornamelijk gastro-intestinale bloedingen en perforaties die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Langdurig gebruik van NSAID's bij deze patiënten wordt niet aanbevolen. Wanneer een langere therapie noodzakelijk is, dienen de patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gebruik bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

Naproxen

Zoals bij andere NSAID's kunnen één of meerdere leverfunctietesten verhoogd zijn. Leverafwijkingen kunnen het resultaat zijn van overgevoeligheid, eerder dan van directe toxiciteit. Ernstige leverreacties, inclusief geelzucht en hepatitis (enkele gevallen van hepatitis waren fataal) werden zowel bij dit geneesmiddel als bij andere NSAID's gemeld. Kruisreactiviteit werd gemeld.

In patiënten met nierinsufficiëntie moet naproxen met extreme voorzichtigheid toegediend worden, vooral indien het een lange-termijnbehandeling betreft. Er moet ook worden gezorgd voor voldoende diurese.

In geval van verminderde renale perfusie wordt het aanbevolen om de nierfunctie vóór en tijdens de behandeling met naproxen op te volgen.

Sumatriptan

Sumatriptan dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met aandoeningen die significant invloed kunnen hebben op de absorptie, het metabolisme of de uitscheiding van geneesmiddelen, vb. verminderde lever- (Child Pugh graad A of B; zie rubrieken 4.2 en 5.2) of nierfunctie.

Combinatie met andere NSAID's

Naproxen

De combinatie van naproxenbevattende middelen en andere NSAID's, inclusief cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers, wordt niet aanbevolen gelet op het cumulatieve risico op het veroorzaken van ernstige NSAID-gerelateerde bijwerkingen.

Oculaire gevolgen

Naproxen

In zeldzame gevallen werden oogafwijkingen gemeld (zie rubriek 4.8) bij gebruikers van NSAID's, inclusief naproxen, hoewel een causaal verband niet kon worden aangetoond. Patiënten bij wie visuele stoornissen optreden tijdens de behandeling met naproxen dienen een oogheelkundig onderzoek te ondergaan.

Andere waarschuwingen

Sumatriptan

Ongewenste effecten kunnen vaker voorkomen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Naproxen

De anti-pyretische en anti-inflammatoire werking van naproxen kan koorts en ontsteking doen verminderen waardoor hun nut bij het stellen van een diagnose vermindert.

Langdurig gebruik van elk type pijnstiller tegen hoofdpijn kan de hoofdpijn verergeren. Als deze situatie wordt ervaren of vermoed, moet medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling worden gestaakt. Bij patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of vanwege) het regelmatige gebruik van hoofdpijnmedicatie moet een diagnose van hoofdpijn t.g.v. overgebruik van medicatie (MOH) worden verondersteld.

Bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en gemengde bindweefselaandoeningen kan er een verhoogd risico zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Bij enkele patiënten werd een mild perifeer oedeem gemeld.

Natriumretentie werd niet waargenomen tijdens metabole onderzoeken, maar het kan niet uitgesloten worden dat bepaalde patiënten met (vermoede) afwijkende hartfuncties een groter risico lopen op dit symptoom van bijwerking.

Indien de huid gevoelig wordt, wanneer blaren of andere symptomen opduiken die wijzen op pseudoporfyrie, moet de behandeling gestaakt worden en dient de patiënt zorgvuldig gemonitord te worden.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en zachte weefsels veroorzaken. Tot op heden kan de rol van NSAID's in de versterking van deze infecties niet worden uitgesloten. Het wordt daarom aanbevolen om het gebruik van naproxen te vermijden in geval van varicella.

Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden wanneer hoge doses van naproxen toegediend worden aan oudere patiënten aangezien er indicaties zijn dat de hoeveelheid van niet-proteïnegebonden naproxen toeneemt bij deze patiënten.

Oudere patiënten ondervinden meer frequent bijwerkingen van NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 60 mg natrium per tablet, overeenkomend met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Suvexx en andere geneesmiddelen. Interacties met Suvexx zullen naar verwachting die van de individuele componenten weerspiegelen.

Ergotamine en triptan/5-HT₁-receptoragonisten

Sumatriptan

Er zijn meldingen dat moederkoornbevattende geneesmiddelen vasospastische reacties verlengen. Aangezien er een theoretische basis bestaat dat deze effecten additief zijn, zijn moederkorenbevattende of ergot-achtige geneesmiddelen (zoals dihydro-ergotamine of methysergide) gecontra-indiceerd binnen de 24 uur na de toediening van sumatriptan/naproxen (zie rubriek 4.3).

De toediening van sumatriptan/naproxen met andere 5-HT₁-agonisten werd niet bestudeerd bij patiënten die lijden aan migraine. Aangezien een toegenomen risico op coronaire vasospasmen een theoretische mogelijkheid is wanneer gelijktijdig 5-HT₁-agonisten worden toegediend, is het gebruik van deze geneesmiddelen op minder dan 24 uur afstand van elkaar gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Monoamine-oxidaseremmers

Sumatriptan

In studies bij een beperkt aantal patiënten verminderden MAO-remmers de klaring van sumatriptansuccinaat, waardoor de systemische blootstelling significant toenam. Daarom is een behandeling met sumatriptan/naproxen gecontra-indiceerd bij patiënten die MAOI's krijgen en binnen 2 weken na stopzetting van een behandeling met MAOI's (zie rubriek 4.3).

Selectieve serotonine-heropnameremmers

Sumatriptan

Zeldzame *post-marketing* meldingen beschrijven patiënten met het serotoninesyndroom (inclusief gewijzigde mentale status, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel en neuromusculaire afwijkingen) na het gebruik van een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en sumatriptan. Het serotoninesyndroom werd gemeld na gelijktijdige behandeling met triptanen en SNRI's (zie rubriek 4.4).

Naproxen

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4) wanneer SSRI's gecombineerd worden met NSAID's.

Anticoagulantia

Naproxen

Daar NSAID's de effecten van anticoagulantia kunnen versterken, wordt het als onveilig beschouwd om NSAID's te gebruiken in combinatie met anticoagulantia zoals warfarine of heparine, tenzij onder direct medisch toezicht (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Naproxen

Aangezien gemeld werd dat naproxen, zoals andere NSAID's, de tubulaire secretie van methotrexaat verminderde in een diermodel, is voorzichtigheid geboden wanneer naproxen en methotrexaat gelijktijdig worden toegediend vanwege de mogelijke versterking van de toxiciteit van methotrexaat.

Hartglycosiden

Naproxen

NSAID's kunnen de plasmaniveaus van hartglycosiden verhogen wanneer ze samen toegediend worden met hartglycosiden zoals digoxine. Een nauwere opvolging en dosisaanpassingen van digitalis-glycosiden kan mogelijk zijn tijdens en na een gelijktijdige NSAID-behandeling.

Lithium

Sumatriptan

Gelijktijdig gebruik van sumatriptan en lithium kan het risico op het serotoninesyndroom verhogen.

Naproxen

Daar verhoogde lithiumconcentraties kunnen voorkomen, wordt het aanbevolen om de lithiumconcentraties in het plasma op te volgen wanneer NSAID's stopgezet of opgestart worden.

Ciclosporine

Naproxen

Zoals met alle NSAID's wordt voorzichtigheid geboden wanneer ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend door het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.

Tacrolimus

Naproxen

Er is een mogelijk risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's met tacrolimus worden toegediend.

Acetylsalicylzuur

Naproxen

Klinische farmacodynamische gegevens wijzen uit dat gelijktijdig gebruik van naproxen gedurende meer dan één dag het effect van acetylsalicylzuur in lage dosering op de activiteit van de bloedplaatjes kan remmen en dat deze remming tot enkele dagen na het stoppen van de behandeling met naproxen kan aanhouden. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Middelen tegen bloedplaatjes

Naproxen

Er is een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4) wanneer middelen tegen bloedplaatjes gecombineerd worden met NSAID's.

Experimentele studies toonden aan dat clopidogrel het door naproxen veroorzaakte gastro-intestinaal bloedverlies verhoogt. Dit geldt waarschijnlijk voor alle NSAID's.

NSAID's dienen niet gecombineerd te worden met ticlopidine vanwege de additionele remming van de trombocytenfunctie.

Laboratoriumonderzoek

Het werd niet onderzocht of sumatriptan/naproxen interfereert met algemeen gebruikte klinische laboratoriumtests.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinaat interfereert voor zover bekend niet met algemeen gebruikte klinische laboratoriumtests.

Naproxen

Het wordt aangeraden om de behandeling met naproxen tijdelijk te onderbreken 48 uur vooraleer adrenale functietesten uit te voeren, aangezien naproxen artefactmatig kan interfereren met enkele testen voor 17-ketogene steroïden. Ook kan naproxen interfereren met sommige bepalingen van urinair 5-hydroxyindolazijnzuur.

Naproxen kan de bloedplaatjesaggregatie verminderen en de bloedingstijd verlengen. Met dit effect dient rekening gehouden te worden wanneer de bloedingstijden bepaald worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Naproxen

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling negatief beïnvloeden. Data uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskramen en op hartafwijkingen en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in vroege stadia van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire afwijkingen nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het wordt aangenomen dat het risico verhoogt met de dosis en met de behandelingsduur.

Vanaf de 20^e week van de zwangerschap kan naproxen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale renale disfunctie. Dit kan kort na het opstarten van de behandeling voorkomen en is gewoonlijk reversibel na stopzetting. Verder zijn er meldingen van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester van de zwangerschap; na stopzetting van de behandeling verdween dit in de meerderheid van de gevallen.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- nierfunctiestoornissen, die kunnen evolueren naar nierfalen met oligohydramnion (zie hierboven en hieronder).

Aan het einde van de zwangerschap worden de moeder en de neonat blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd: een anti-stollingswerking die zelfs bij lage doseringen kan voorkomen
- remming van de contractie van de uterus, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

Sumatriptan

Er zijn post-marketing-gegevens voor het gebruik van sumatriptan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap bij meer dan 1.000 vrouwen. Hoewel deze gegevens onvoldoende informatie bevatten om definitieve conclusies te trekken, wijzen ze niet op een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van sumatriptan tijdens het tweede en derde trimester.

Sumatriptan/naproxen

Suvexx dient niet gebruikt te worden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Wanneer Suvexx gebruikt wordt bij vrouwen die zwanger proberen te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk gehouden te worden, en de behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn. Antenatale opvolging voor oligohydramnion en ductus arteriosusconstrictie dient overwogen te worden na blootstelling aan naproxen gedurende enkele dagen vanaf de 20^e week van de zwangerschap. Het gebruik van Suvexx dient stopgezet te worden wanneer oligohydramnion of ductus arteriosusconstrictie gevonden wordt.

Suvexx is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Uitscheiding van beide actieve bestanddelen van Suvexx, sumatriptan en naproxennatrium in de moedermelk werd gerapporteerd. Omwille van mogelijke bijwerkingen van deze geneesmiddelen op neonaten, moet het gebruik van Suvexx vermeden worden bij moeders die borstvoeding geven. Moedermelk die gedurende minstens 12 uur na de behandeling uitgescheiden wordt, moet weggegooid worden.

Vruchtbaarheid

Zoals voor elk geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclo-oxygenase/prostaglandine-synthese inhibeert, kan het gebruik van naproxen de vruchtbaarheid verminderen en is het niet aangewezen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of bij wie naar de oorzaken van onvruchtbaarheid gezocht wordt, dient men het stopzetten van naproxen te overwegen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Suvexx kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Aangezien Suvexx zowel sumatriptansuccinaat als naproxennatrium bevat, kan hetzelfde patroon van bijwerkingen die gemeld worden voor beide individuele bestanddelen optreden met het combinatieproduct.

Ernstige hartaandoeningen, inclusief met fatale afloop, traden op bij het gebruik van 5-HT₁-agonisten zoals sumatriptan. Deze gebeurtenissen zijn zeer zeldzaam en werden meestal gemeld bij patiënten met risicofactoren die duiden op een kransslagaderziekte ("coronary artery disease" of CAD). De gemelde gebeurtenissen omvatten coronair vasospasme, voorbijgaande myocardischemie, myocardinfarct, ventriculaire tachycardie en ventrikelfibrilleren (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen die optreden met NSAID's zoals naproxen, zijn gastro-intestinale bijwerkingen, waarvan peptisch ulcus, met of zonder bloeding, de meest ernstige is. Vooral bij ouderen kan dit tot een fatale afloop leiden.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies bij volwassenen met sumatriptan/naproxen (traden bij $\geq 2\%$ op) waren: duizeligheid, slapeloosheid, paresthesie, nausea, droge mond, dyspesie, ongemak in de borststreek. Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen geïdentificeerd tijdens de behandeling met sumatriptan/naproxen vergeleken met het vastgestelde veiligheidsprofiel voor de individuele bestanddelen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Sumatriptan

Systeemorgaanklasse (SOC)	Vaak	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties variërend van overgevoeligheid van de huid (zoals urticaria) tot

			anafylaxie
Psychische stoornissen			Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, tintelingen, slaperigheid, zintuigelijke stoornissen waaronder paresthesie en hypo-esthesie		Insulten*, tremor, dystonie, nystagmus, scotoom
Oogaandoeningen			Flikkering, diplopie, afname van het gezichtsvermogen. Verlies van het gezichtsvermogen waaronder permanente beschadigingen**
Hartaandoeningen			Bradycardie, tachycardie, palpitaties, hartaritmieën, voorbijgaande ischemische ECG-veranderingen, coronair vasospasme, angina, myocardinfarct (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Bloedvataandoeningen	Voorbijgaande toename van de bloeddruk kort na de behandeling. Opvliegers		Hypotensie, syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid en braken***		Ischemische colitis, diarree, dysfagie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie		Stijfheid van de nek, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn, warmte- of koudesensaties, gevoel van druk of beklemming (deze voorvallen zijn vaak tijdelijk en kunnen intens zijn en elk deel van het lichaam betreffen, inclusief borst en keel). Gevoel van zwakte, moeheid (meestal mild tot matig in intensiteit en van voorbijgaande aard).		Pijn, trauma-geactiveerd; pijn, ontstekingsgeactiveerd
Onderzoeken		Geringe afwijkingen in leverfunctietesten werden incidenteel waargenomen	

- * Sommige traden op bij op patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of met andere gelijktijdig aanwezige aandoeningen die aanleiding kunnen geven tot convulsies. Er zijn ook meldingen van patiënten waarbij deze voorbestemmende factoren niet aanwezig zijn.
- ** Het is ook mogelijk dat gezichtsstoornissen optreden tijdens de migraineaanvallen zelf.
- *** Traden op bij sommige patiënten maar het is niet duidelijk of dit in verband staat met sumatriptan of de onderliggende aandoening.

Naproxen

Systeem- /orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen					Eosinofilie, trombo- cytopenie, leukopenie, pancytopenie, hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulo- cytose	
Immuun- systeem- aandoeningen				Overgevoelig- heidsreacties, anafylactische reactie, angio- neurotisch oedeem		
Voedings- en stof- wisselings- stoornissen			Hyper- kaliëmie, vochtretenie			
Psychische stoornissen			Stemmings- wisselingen, depressie, verminderd concentratie- vermogen, cognitieve aandoeningen, slapeloosheid, slaap- stoornissen			
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, ijlhoofdigheid	Insulten		Aseptische meningitis, verergering van ziekte van Parkinson	
Oog- aandoeningen		Visuele stoornissen				
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		Tinnitus, gehoor- problemen		Gehoorverlies		
Hart- aandoeningen (*)		Verergering van hartfalen (oedeem, dyspneu)	Palpitaties			
Bloedvat- aandoeningen (*)					Vasculitis	

Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen				Longoedeem, verergering van astma	Eosinofiele pneumonitis	
Maagdarm- stelsel- aandoeningen (**)	Bovenbuik- pijn, brandend maagzuur, nausea, constipatie	Stomatitis, diarree, braken, dyspepsie	Gastro- intestinale zweren, bloedingen en/of perforaties, bloedbraken, melena, verergering van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn		Sialadenitis, pancreatitis	
Lever- en gal- aandoeningen			Verhoogde leverenzyme- niveaus, geelzucht	Toxische hepatitis		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritis, huiduitslag, urticaria, toegenomen zweten, purpura, ecchymose		Haarverlies, foto- sensitiviteit, pseudo- porfyrie	Exacerbatie van lichen planus, exacerbatie van erythema nodosum, exacerbatie van lupus erythematosus disseminatus (SLE), toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme, Stevens- Johnson- syndroom	Geneesmiddel enreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), fixed-drug eruption
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Myalgie, spierzwakte		
Nier- en urine- aandoeningen					hematurie, nierfalen, glomerulo- nephritis, inter- stitiële nephritis, nephrotisch syndroom, papillaire necrose	
Voort- plantings- stelsel- en borstaan- doeningen			Menstruele stoornissen			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen		Moeheid	Dorst			Pyrexie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

- *) Vorming van oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld in samenhang met NSAID behandelingen.
Uit klinische studies en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van naproxen, vooral bij langdurig gebruik en gebruik in een hoge dosering, het risico op arteriële trombose (zoals myocardinfarct en cerebrovasculair accident) licht kunnen verhogen.
- **) Gastro-intestinaal stelsel: De meest frequent waargenomen effecten zijn gerelateerd aan het gastro-intestinaal stelsel. Zweren, perforaties en gastro-intestinale bloedingen kunnen optreden. Deze kunnen soms levensbedreigend zijn, voornamelijk bij oudere personen. Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, maagzuur, abdominale pijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis en verergering van colitis of de ziekte van Crohn werden gemeld na het gebruik van naproxen. Gastritis werd meer zelden waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen gerelateerd aan een overdosis naproxen

Symptomen van een overdosis kunnen bestaan uit nausea, braken, pijn in de maagstreek, slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, diarree, maagbloeding, insulten (zelden), voorbijgaande veranderingen in de leverfuncties, hypotrombinemie, nierfalen, apneu en metabole acidose.

Symptomen gerelateerd aan een overdosis sumatriptan

Dosissen boven 400 mg oraal en 16 mg subcutaan werden niet in verband gebracht met andere bijwerkingen dan degene die vermeld worden in rubriek 4.8 van de SmPC.

Behandeling

Behandeling van een overdosis naproxen

Patiënten dienen naar behoefte symptomatisch behandeld te worden. Actieve kool dient binnen een uur toegediend te worden aan de patiënt om de absorptie te remmen en de enterohepatische circulatie te onderbreken.

Hemodialyse vermindert de plasmaconcentratie van naproxen niet door de hoge mate aan proteïnebinding. Hemodialyse kan echter wél geschikt zijn bij een patiënt met nierfalen die naproxen genomen heeft. Hemodialyse kan de eliminatie van de belangrijkste metaboliet van naproxen, 6-O-demethylnaproxen, versnellen.

Toediening van een H₂-blokker of een protonpompinhibitor dient overwogen te worden om gastro-intestinale complicaties te voorkomen. Een goede urine-uitscheiding dient verzekerd te worden. Nier- en leverfuncties moeten nauwgezet gemonitord worden. Andere maatregelen kunnen aangewezen zijn volgens de klinische toestand van de patiënt.

Behandeling van een overdosis sumatriptan

Wanneer een overdosis zich voordoet, dient de patiënt gedurende ten minste 10 uur gemonitord te worden en een standaard ondersteunende behandeling dient naargelang de behoefte toegepast te worden. Het is onbekend welk effect hemodialyse of peritoneale dialyse heeft op de plasmaconcentraties van sumatriptan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimigraine preparaten, selectieve serotonine (5HT₁) agonisten, ATC-code: N02CC51

Werkingsmechanisme

Suvexx is een vaste dosiscombinatie van sumatriptansuccinaat en naproxennatrium; beide bestanddelen dragen vermoedelijk bij tot verlichting van migrainehoofdpijn door farmacologisch verschillende werkingsmechanismen.

Sumatriptan

Sumatriptan is een specifieke en selectieve agonist van de vasculaire 5-hydroxytryptamine 1D1 (5HT_{1D}) receptor die geen invloed heeft op andere 5HT-receptor subtypes (5HT₂ – 5HT₇).

De vasculaire 5HT_{1D}-receptor wordt voornamelijk gevonden in de craniale bloedvaten en medieert vasoconstrictie. Bij dieren veroorzaakt sumatriptan selectief vasoconstrictie in de circulatie van de arteria carotis maar verandert de cerebrale doorbloeding niet. De circulatie van de arteria carotis verzorgt de bloedtoevoer naar de extracraniale en intracraniale weefsels zoals de meningen en er wordt gedacht dat dilatatie van en/of vorming van oedeem in deze bloedvaten het onderliggende mechanisme van migraine is bij de mens.

De resultaten van testen op dieren tonen aan dat sumatriptan ook de activiteit van de nervus trigeminus inhibeert. Beide effecten (craniale vasoconstrictie en inhibitie van de activiteit van de nervus trigeminus) kunnen de antimigraine-werking van sumatriptan bij de mens verklaren.

Naproxen

Naproxen is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met antipyretische eigenschappen, zoals werd aangetoond in klassieke dierproeven. Naproxen vertoont zijn anti-inflammatoire werking zelfs bij dieren met bijnierectomie, wat aantoont dat deze werking niet gemedieerd wordt door de hypofyse/bijnier-as.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Suvexx bij de acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen werd aangetoond in 2 pivotale, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, parallelle onderzoeken met één dosis (Studie 1 en Studie 2) met placebo en elk afzonderlijk actief bestanddeel (sumatriptan en naproxen) als vergelijkingsbehandelingen. De proefpersonen die deelnamen aan deze 2 onderzoeken waren overwegend vrouw (87%) en blank (88%), met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar (spreiding: 18 tot 65 jaar). Proefpersonen kregen de instructie om een migraine met matige tot ernstige pijn te behandelen met 1 tablet. Binnen 2 uur na de dosis was geen reddingsmedicatie toegestaan. De co-primaire eindpunten omvatten superioriteit van Suvexx ten opzichte van placebo 2 uur na de dosis voor de volgende eindpunten: pijnverlichting (geen of milde pijn); incidentie van fotofobie, fonofobie en nausea; en superioriteit van Suvexx ten opzichte van de afzonderlijke componenten (sumatriptan en naproxen) voor aanhoudende pijnstilling na 24 uur. Proefpersonen evalueerden hun hoofdpijn en geassocieerde symptomen van fotofobie, fonofobie, nausea en braken 2 uur na inname van 1 dosis studiemedicatie. Verlichting van hoofdpijn werd gedefinieerd als een vermindering van de ernst van de hoofdpijn van matige of ernstige pijn naar milde of geen pijn. Aanhoudende pijnstilling werd gedefinieerd als een vermindering van de ernst van de hoofdpijn van matige of ernstige pijn tot geen pijn op 2 uur na de dosis zonder terugkeer van milde, matige of ernstige pijn en zonder gebruik van reddingsmedicatie gedurende 24 uur na de dosis.

De resultaten van Studie 1 en 2 zijn samengevat in tabel 1. In beide onderzoeken was het percentage patiënten dat 2 uur na de behandeling verlichting van hoofdpijn kreeg significant hoger bij patiënten die Suvexx 85 mg/500 mg kregen (65% en 57%) in vergelijking met degenen die placebo kregen (28% en

29%). Verder was het percentage patiënten dat pijnvrij bleef zonder gebruik van andere geneesmiddelen tot 24 uur na de dosis significant hoger bij patiënten die een enkele dosis Suvexx kregen (25% en 23%) vergeleken met degenen die placebo kregen (8% en 7%) of alleen sumatriptan (16% en 14%) of naproxen (10%).

Tabel 1. Percentage volwassen patiënten met 2 uur-pijnverlichting en aanhoudende pijnstilling na behandeling^a

	Suvexx 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxennatrium 500 mg	Placebo
2 uur-pijnverlichting				
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
Aanhoudende pijnstilling (2 – 24 uur)				
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-waarden alleen gegeven voor vooraf gespecificeerde vergelijkingen

^b P < 0,05 vs. placebo en sumatriptan 85 mg

^c P < 0,01 vergeleken met placebo, sumatriptan 85 mg en naproxennatrium

Vergeleken met placebo waren er 2 uur na toediening van Suvexx minder migrainegeassocieerde symptomen zoals fotofobie, fonofobie en nausea en was het minder waarschijnlijk dat reddingsmedicatie binnen 24 uur na de eerste dosis gebruikt dient te worden.

Suvexx was effectiever dan placebo, ongeacht de aanwezigheid van aura; duur van de hoofdpijn voorafgaand aan de behandeling; geslacht, leeftijd of gewicht van de proefpersoon; of gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva of veelgebruikte medicijnen tegen migraine (bijv. bètablokkers, anti-epileptica, tricyclische antidepressiva).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Suvexx in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van migrainehoofdpijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De klinische studies naar comparatieve interactie en biologische beschikbaarheid met de combinatie van sumatriptan en naproxen toonden aan dat het combinatieproduct, Suvexx, geen significante invloed heeft op de totale biologische beschikbaarheid van sumatriptan en naproxen in vergelijking met de toediening van de individuele actieve bestanddelen apart. In een *cross-over* studie bij 16 personen was de farmacokinetiek van beide bestanddelen toegediend als sumatriptan/naproxen vergelijkbaar tijdens een migraine-aanval en tijdens een migraine-vrije periode.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinaat, indien toegediend als Suvexx, heeft een gemiddelde piekconcentratie (C_{max}) van ong. 40 ng/ml wanneer het toegediend wordt tijdens migraine. De mediane T_{max} van sumatriptansuccinaat, indien toegediend als Suvexx, was 1,5u (bereik: 0,5 tot 4,0 uren).

Naproxen had geen significante uitwerking op de farmacokinetiek van sumatriptan na toediening van Suvexx. Blootstelling (AUC) van sumatriptan na toediening van Suvexx is evenredig met de dosis

sumatriptan. De $C_{\max}$ is 17% hoger in vergelijking met enkel sumatriptan 85 mg, toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Na 2 doses die met 2 uur verschil genomen worden, is er een 1,6-voudige toename in de $C_{\max}$ van sumatriptan en een toename in de AUC die evenredig is met de dosis in vergelijking met een enkele dosis Suvexx.

De biologische beschikbaarheid van sumatriptansuccinaat is ongeveer 14%, voornamelijk door het presysteemisch (*first pass*) metabolisme en deels door de onvolledige absorptie.

Naproxen

Na toediening van Suvexx is de tijd om de naproxen-piekconcentratie te bereiken vertraagd en de $C_{\max}$ is 25% lager vergeleken met enkel naproxen in gezonde vrijwilligers. Naproxennatrium, indien gegeven als Suvexx, heeft een $C_{\max}$ van ong. 50 microgram/ml en een mediane $T_{\max}$ van 6 uur (bereik: 3 tot 16 uren) tijdens migraine, wat volgens de literatuur ongeveer 3 tot 5,5 uur later is dan na de toediening van een enkele dosis van naproxen. Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een sumatriptan-geïnduceerde vertraging van de maaglediging.

Blootstelling (AUC) van naproxen na toediening van Suvexx is evenredig met de dosis naproxen.

Er is een 1,5-voudige toename in de $C_{\max}$ van naproxen en een 1,6-voudige toename in de AUC na het nemen van 2 doses met een tussentijd van 2 uur in vergelijking met een enkele dosis Suvexx.

Naproxennatrium wordt snel geabsorbeerd door het gastro-intestinaal stelsel met een *in vivo*-biobeschikbaarheid van 95%.

Gelijktijdige inname van voedsel

Voedsel heeft geen significante invloed op de biologische beschikbaarheid van sumatriptansuccinaat of naproxennatrium, toegediend als Suvexx, maar vertraagde enigszins de $T_{\max}$ van sumatriptansuccinaat met ongeveer 0,6 uur. Deze gegevens wijzen erop dat Suvexx toegediend mag worden zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Sumatriptan

De plasma-eiwitbinding van sumatriptan is laag (14-21%) en het gemiddelde distributievolume bedraagt 170 liter.

Naproxen

De eiwitbinding van naproxen bij normale doses is groter dan 99%.

Biotransformatie

Sumatriptan

Sumatriptan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door monoamine oxidase A. De belangrijkste metaboliet van sumatriptan, het indolazijnzuuranaloog, wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, waar het aanwezig is als een vrij zuur en het glucuronideconjugaat. Het heeft geen gekende 5HT₁- of 5HT₂-activiteit. Minder belangrijke metabolieten werden niet geïdentificeerd.

Naproxen

30% naproxen wordt omgezet in de lever (CYP450 iso-enzymen 1A2, 2C8 en 2C9) in farmacologisch inactief 6-O-demethylnaproxen. Zowel naproxen als 6-O-desmethylnaproxen worden verder gemetaboliseerd tot hun respectieve glucuronide- of sulfaatgeconjugeerde metabolieten.

Eliminatie

Sumatriptan

De eliminatiehalfwaardetijd van sumatriptan bedraagt ongeveer 2 uur. De gemiddelde totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 1.160 ml/min en de gemiddelde klaring door de nieren bedraagt ongeveer 260 ml/min. Niet-renale klaring bedraagt ongeveer 80% van de totale klaring, wat suggereert dat sumatriptan voornamelijk geklaard wordt door oxidatief metabolisme gemedieerd door monoamine oxidase A.

Naproxen

Bij toenemende dosering verloopt de urine-uitscheiding van naproxen sneller dan op basis van lineaire processen verwacht zou kunnen worden. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 11-15 uur. Ongeveer 95% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden met de urine, voornamelijk in de vorm van naproxen, 6-O-desmethylnaproxen of geconjugeerde vormen van de genoemde stoffen.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er werden geen formele klinische farmacologische studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen te bepalen bij personen met nierinsufficiëntie.

Sumatriptan

Sumatriptan werd niet bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Niet-renale klaring bedraagt echter ongeveer 80% van de totale klaring. Sumatriptan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Naproxen

De farmacokinetiek van naproxen bij personen met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie vertoont geen verschil in halfwaardetijd, geen bewijs van accumulatie van naproxen, of van verminderde eiwitbinding. Echter, aangezien naproxen gemetaboliseerd wordt tot conjugaten die voornamelijk uitgescheiden worden door de nieren, is het mogelijk dat de metabolieten van naproxen accumuleren bij nierinsufficiëntie; dit is echter minder waarschijnlijk bij de episodische behandeling die voorgesteld wordt voor sumatriptan/naproxen. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer sumatriptan/naproxen toegediend wordt aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Sumatriptan/naproxen is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er werden geen formele klinische farmacologische studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen te bepalen bij personen met leverinsufficiëntie.

Sumatriptan

De biologische beschikbaarheid van sumatriptan na orale toediening kan merkkelijk verhoogd zijn bij patiënten met leverziekte. Patiënten met milde tot gematigde leverinsufficiëntie hadden een toename van ongeveer 80% in AUC en C_{max} in vergelijking met gezonde personen. Het farmacokinetisch profiel van sumatriptan bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) toonde aan dat deze patiënten na een orale dosis van 50 mg veel hogere sumatriptan plasmaconcentraties hadden dan gezonde personen. Aangezien sumatriptan/naproxen 85 mg sumatriptan bevat, wordt het gebruik ervan bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie niet aanbevolen. Sumatriptan/naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Naproxen

Naproxen is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie of een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er werden geen formele klinische farmacologische studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen te bepalen bij ouderen.

Sumatriptan

De farmacokinetiek van sumatriptan lijkt niet gewijzigd te zijn bij ouderen. Het gebruik ervan bij oudere patiënten wordt echter niet aanbevolen door de mogelijke aanwezigheid van gelijktijdige ziekte, verminderde leverfunctie en cardiovasculaire risicofactoren.

Naproxen

Studies met naproxen tonen aan dat hoewel de totale plasmaconcentratie van naproxen ongewijzigd blijft, de ongebonden fractie verhoogd is bij ouderen. Het klinisch belang van deze bevinding is onduidelijk, maar het is mogelijk dat de toename van vrije naproxenconcentraties verbonden kan worden met een toename in de hoeveelheid bijwerkingen per gegeven dosering bij sommige oudere patiënten.

Etniciteit

Het effect van etniciteit op de farmacokinetiek van sumatriptan/naproxen werd niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Er werden tot 13 weken durende studies naar toxicologie bij herhaalde orale dosering uitgevoerd bij muizen met de sumatriptan/naproxen-combinatie. De toxiciteit van sumatriptan/naproxen na herhaalde orale toediening bij muizen was kenmerkend voor de bekende toxiciteit van naproxen (gastro-intestinaal stelsel- en nierdoelen); de soorten toxiciteit die optraden waren niet gewijzigd bij de gecombineerde toediening met sumatriptan. In het algemeen waren wijfjes gevoeliger dan mannetjes bij eenzelfde dosis naproxen; dit kan gerelateerd zijn aan verschillen in blootstelling (C_{max}) die over het algemeen groter ($\sim 1,5$ -voudig) was bij wijfjes vergeleken bij mannetjes bij eenzelfde dosis. Dodelijke aflopen kwamen voor bij naproxen doses van ≥ 100 mg/kg/dag bij mannelijke muizen en ≥ 50 mg/kg/dag bij vrouwelijke muizen wanneer toegediend zowel alleen als in combinatie met sumatriptan.

De primaire toxiciteiten traden op in de maag en nieren. In de maag waren de veranderingen voornamelijk gelokaliseerd in het pylorisch gebied van de glandulaire maag (dat zich bij wijfjes uitstrekt tot de twaalfvingerige darm en het jejunum) en werden gekenmerkt door erosies en zweren, vergezeld door ontstekingen die gepaard gingen met ontsteking en glandulaire hyperplasie bij dieren die een hoge dosis naproxen alleen of in combinatie met sumatriptan kregen toegediend. In de nieren werd corticale tubulusverwijding geïdentificeerd als primaire toxiciteit (na toediening van naproxen alleen of in combinatie met sumatriptan). Het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (NOAEL) was 100/30 mg/kg/dag sumatriptan/naproxen na 13 weken dagelijkse herhaalde orale toediening aan mannelijke en vrouwelijke muizen. De gemiddelde blootstelling (AUC_{0-inf}) van muizen aan sumatriptan bij het NOAEL was 30-38 maal groter dan de blootstelling aan sumatriptan bij de mens en 0,8-1,4 maal de blootstelling aan naproxen na een enkelvoudige orale dosis sumatriptan/naproxen tablet.

Genotoxiciteit

Sumatriptan en naproxen, getest alleen en in combinatie, waren negatief in een *in vitro* bacteriële omgekeerde mutatietest, en in een *in vivo* micronucleustest bij muizen. De combinatie sumatriptan en naproxen was negatief in een *in vitro* lymfoom-tk-test bij muizen in de aan- en afwezigheid van metabole activatie. Naproxen alleen en in combinatie met sumatriptan was positief in een *in vitro* clastogeniciteitstest in zoogdiercellen in aan- en afwezigheid van metabole activatie terwijl sumatriptan alleen negatief was in deze testen. Chromosomale afwijkingen werden niet geïnduceerd in perifere bloedlymfocyten na 7 dagen bij tweemaal dagelijkse doseringen met de combinatie sumatriptan en naproxen bij menselijke vrijwilligers.

Carcinogeniteit

Er werden geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met de combinatie sumatriptan/naproxen.

Het carcinogeen potentieel van sumatriptan werd geëvalueerd in orale carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten. Er was geen bewijs van toename in tumoren bij beide species die gerelateerd was aan de toediening van sumatriptan. Het carcinogeen potentieel van naproxen werd geëvalueerd in twee orale carcinogeniteitsstudies bij ratten. Er werd geen bewijs van tumorigeniteit gevonden in beide studies.

Fertiliteit

Het effect van de combinatie sumatriptan/naproxen op fertiliteit bij dieren werd niet bestudeerd.

In een onderzoek waarin mannelijke en vrouwelijke ratten dagelijks oraal werden gedoseerd met sumatriptan voorafgaand aan en gedurende de paringsperiode, was er een behandelingsgerelateerde afname in vruchtbaarheid secundair aan een afname in paring bij dieren behandeld met 50 en 500 mg/kg/dag. De hoogste dosis zonder effect voor deze bevinding was 5 mg/kg/dag, of ongeveer de helft van de orale dosis bij de mens van 100 mg op basis van mg/m². In een vergelijkbaar onderzoek met sumatriptan via de subcutane route was er geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid bij doses tot 60 mg/kg/dag, de maximaal geteste dosis, wat overeenkomt met ongeveer 6 keer de orale dosis van 100 mg bij de mens op basis van mg/m². Orale toediening van een maximaal getolereerde dosis naproxen aan mannelijke en vrouwelijke ratten vóór en tijdens de paring had geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de voortplantingsprestaties. De naproxen *steady state* AUC werd geschat op ongeveer 0,6-0,8 de menselijke blootstelling aan naproxen na een enkele tablet sumatriptan/naproxen.

Ontwikkelingstoxiciteit

De studie naar ontwikkelingstoxiciteit (embryo-foetaal) met de combinatie sumatriptan/naproxen werd enkel uitgevoerd in konijnen.

Orale behandeling van drachtige konijnen met naproxen en sumatriptan/naproxen veroorzaakte maternale toxiciteit, verlaging van het foetale gewicht en toename van totale en vroege resorpties en foetale sterfte. Maternale toxiciteit uitte zich in een verminderde toename of afname van het lichaamsgewicht tijdens de behandelingsperioden en een verminderde voederconsumptie. Het gewicht van de foetus (groei) was significant verminderd bij alle doses die aan de moeder werden toegediend. Stijgingen in het gemiddelde aantal totale resorpties per worp en vroege resorpties per worp, en geresorbeerde conceptussen per worp traden op in alle doseringsgroepen. Iets hogere incidenties van drie soorten misvormingen traden op in de behandelde groepen - vergroeide caudale wervels, geïsoleerd interventriculair septumdefect en persisterende truncus arteriosus met secundair interventriculair septumdefect. Het NOAEL werd in dit onderzoek niet vastgesteld en de laagste geëvalueerde combinatiedosis werd geassocieerd met blootstelling aan naproxen (AUC) van de moederdieren kleiner dan of gelijk aan de blootstelling bij mensen na een enkele sumatriptan/naproxen tablet.

In eerdere onderzoeken werd orale behandeling van zwangere ratten met sumatriptan tijdens de periode van organogenese in verband gebracht met een verhoogde incidentie van cervicothoracale bloedvatafwijkingen en bloedvatafwijkingen in de navelstreng, embryonale/foetale toxiciteit, een verhoogde incidentie van een syndroom van misvormingen en een verminderde overleving van de jongen. De hoogste dosis zonder effect was ongeveer 60 mg/kg/dag, wat ongeveer 6 keer de maximale aanbevolen orale dosis voor mensen is van 100 mg op basis van mg/m². Orale behandeling van zwangere ratten met naproxen (25 mg/kg/dag) tijdens de periode van organogenese werd in verband gebracht met een verminderd aantal levende foetussen, meer pre- en post-implantatieverlies en een verhoogde incidentie van halsrib secundair aan significante maternale toxiciteit. Blootstelling van de drachtige wijfjes aan naproxen bij steady state was 0,6-0,8 van de menselijke blootstelling aan naproxen na een enkele sumatriptan/naproxen tablet. Foetale naproxenplasmaconcentraties waren ongeveer 0,6 keer de maternale concentraties.

Peri- en postnatale reproductietoxiciteit

Er werden geen pre- en postnatale ontwikkelingsstudies uitgevoerd met de combinatie sumatriptan/naproxen.

Orale behandeling van ratten met sumatriptan tijdens de late dracht en tijdens de lactatie werd in verband gebracht met een afname in de overleving van de jongen. De hoogste dosis zonder effect voor deze bevinding was 100 mg/kg/dag, ongeveer 10 keer de maximale aanbevolen orale dosis voor mensen van 100 mg op basis van mg/m². Orale behandeling van ratten met naproxen gedurende de dracht en lactatie werd in verband gebracht met verminderde levensvatbaarheid en lichaamsgewicht van de F₁, vertraagde maturatie en een iets lagere grootte van de levende F₂ worpen. De naproxen *steady state* AUC voor F₀-wijfjes in dit onderzoek werd geschat op ongeveer 0,6-0,8 keer de menselijke blootstelling aan naproxen na een enkele sumatriptan/naproxen tablet.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose-natrium
Natriumwaterstofcarbonaat
Povidon
Magnesiumstearaat
Talk

Omhuiling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Triacetine
Indigo karmijn aluminium lak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Pot: 3 jaar.
Blisterverpakking: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-pot met een moeilijk door kinderen te openen polypropyleen (PP) schroefsluiting: 9 tabletten
Iedere pot bevat een silicagel droogmiddel en een PET-spoel.

PVC/Al/OPA/Al blisterverpakkingen: 3 en 9 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132188

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 6.5: 20 december 2024