

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Frimig Duo, 85 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 119 mg sumatryptanu bursztynianu, co odpowiada 85 mg sumatryptanu i 500 mg naproksenu sodowego, co odpowiada 457 mg naproksenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 60 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę)

Tabletkę powlekana o kształcie kapsułki, w kolorze średniego odcienia niebieskiego, o długości, szerokości i grubości 19 mm x 10 mm x 7 mm z wytłoczonym oznakowaniem „85/500” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Frimig Duo jest wskazany w doraźnym leczeniu napadu migrenowego bólu głowy z aurą lub bez aury u dorosłych pacjentów, u których leczenie produktem leczniczym zawierającym jedną substancję czynną okazało się niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Frimig Duo jest wskazany w doraźnym leczeniu napadu migrenowego bólu głowy i nie należy go stosować zapobiegawczo. Nie należy przekraczać zaleconych dawek sumatryptanu z naproksenem.

Zaleca się, aby sumatryptan z naproksenem przyjąć możliwie jak najwcześniej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy. Jednakże, produkt leczniczy jest również skuteczny, jeśli jest zastosowany w późniejszym czasie, w okresie trwania napadu migreny.

Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletkę sumatryptanu z naproksenem o mocy 85 mg + 500 mg.

Jeśli pacjent nie reaguje na pierwszą dawkę sumatryptanu z naproksenem, nie należy podawać następnej dawki podczas tego samego napadu migreny.

Jeśli pacjent zareagował na pierwszą dawkę, ale objawy nawracają, można przyjąć drugą dawkę, pod warunkiem, że odstęp pomiędzy dwiema dawkami będzie wynosił co najmniej 2 godziny.

Maksymalna zalecana dawka w ciągu 24 godzin to 2 tabletki, przyjmowane w odstępach co najmniej 2 godzin.

Nie ustalono bezpieczeństwa leczenia więcej niż średnio 5 napadów migrenowy w okresie 30 dni.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatryptanu z naproksenem u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sumatryptanu z naproksenem u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na związane z wiekiem zmniejszenie czynności wątroby i nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę sumatryptanu z naproksenem. Sumatryptan z naproksenem jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania sumatryptanu z naproksenem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh). Jeśli konieczne jest zastosowanie sumatryptanu z naproksenem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, należy zastosować tylko jedną dawkę w ciągu 24 godzin, a pacjenta należy monitorować podczas leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę sumatryptanu z naproksenem. Sumatryptan z naproksenem jest przeciwwskazany u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*, FR) < 30 mL/min/1,73 m² pc. (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zastosować tylko jedną dawkę w ciągu 24 godzin, a czynność nerek należy monitorować podczas leczenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki produktu leczniczego Frimig Duo należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ może to wpływać na optymalną szybkość wchłaniania produktu leczniczego.

Tabletki produktu leczniczego Frimig Duo można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Sumatryptan z naproksenem jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ciężką niewydolnością serca, z zawałem mięśnia sercowego lub z istniejącą chorobą niedokrwienną serca, skurczami tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetal'a), chorobą naczyń obwodowych, a także u pacjentów z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie

- z udarem niedokrwinnym mózgu lub z napadowym przemijającym niedokrwieniem mózgu (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA) w wywiadzie, ze względu na większe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu u tych pacjentów
- u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości (np. polipy w nosie, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka), związane z przyjęciem ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i (lub) przeciwbólowych (NLPZ). Reakcje te mogą potencjalnie prowadzić do zgonu. Zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu naproksenu u tych pacjentów.
- z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie lub perforacją związaną z leczeniem NLPZ lub
- z czynną, ostrą chorobą wrzodową lub krwawieniem z żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracającą chorobą wrzodową i krwawieniami (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia)
- z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub z łagodnym, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym
- z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$)
- z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Sumatryptanu z naproksenem nie wolno stosować:

- jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metyzergidem) lub jakimkolwiek tryptanem/agonistą receptora 5-hidroksytryptaminy₁ (5-HT₁)
- jednocześnie z odwracalnymi (np. moksobemid) lub nieodwracalnymi (np. selegilina) inhibitorami monoaminoooksydazy (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAO) (patrz punkt 4.5)
- w okresie dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.5)
- w czasie ostatniego trymestru ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki zawierające sumatryptan z naproksenem można stosować wyłącznie u pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną.

Sumatryptan z naproksenem nie jest przeznaczony do leczenia migreny hemiplegicznej, podstawnej i oftalmoplegicznej.

U pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy oraz u pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznawano migreny, przed podaniem sumatryptanu z naproksenem należy podjąć działania mające na celu wykluczenie innych, potencjalnie ciężkich chorób neurologicznych (np. udar mózgu, TIA).

Działania niepożądane można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy czas niezbędny dla opanowania objawów występujących u pacjenta (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko dotyczące układu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego poniżej). Pacjenci długotrwale leczeni lekami z grupy NLPZ powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza w celu monitorowania działań niepożądanych. Według International Headache Society (IHS), regularne przyjmowanie leków na ostrą lub objawową migrenę przez ponad 9 dni w miesiącu i przez ponad 3 miesiące może predysponować do występowania bólów głowy spowodowanych przez stosowanie leków przeciwbólowych (ang. *Medication Overuse Headache*, MOH). Objawy te ustępują zwykle, ale nie zawsze, po zaprzestaniu nadużywania leków przeciwbólowych.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

Sumatryptan

Sumatryptan, składnik produktu leczniczego Frimig Duo, może powodować skurcz naczyń wieńcowych.

Sumatryptan z naprokselem jest przeciwwskazany u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca i zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania sumatryptanu z naprokselem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie rodzinnym lub u których występują czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Po podaniu sumatryptanu mogą występować przemijające objawy, obejmujące ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej, czasami o znacznym nasileniu, które mogą promieniować do gardła (patrz punkt 4.8). Jeżeli istnieje przypuszczenie, że objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca, nie należy przyjmować kolejnych dawek sumatryptanu i należy wykonać odpowiednie badania.

Nie należy stosować sumatryptanu u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u osób nałogowo palących tytoń i pacjentów stosujących nikotynową terapię zastępczą, bez uprzedniej oceny układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3). Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których obecne są te czynniki ryzyka. Nie u wszystkich pacjentów wcześniejsze badanie ujawnia istnienie choroby serca i, w bardzo rzadkich przypadkach, ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą wystąpić u pacjentów, u których nie zdiagnozowano wcześniej choroby serca.

Sumatryptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z kontrolowanym, łagodnym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie oporu naczyń obwodowych (patrz punkt 4.3).

Naproksen

Naproksen, składnik produktu leczniczego Frimig Duo, jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Stosowanie niektórych leków z grupy NLPZ wiąże się ze zwiększoną częstością występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zdarzenia zakrzepowe), które mogą prowadzić do zgonu. Ryzyko może zwiększać się wraz z czasem trwania leczenia. Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi lub czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych mogą być narażeni na większe ryzyko występowania tych zdarzeń.

Stosowanie NLPZ, takich jak naproksen sodowy, który jest składnikiem leku Frimig Duo, może powodować retencję sodu przez nerki w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca.

Dane z badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach przez długi czas) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów w tętnicach (np. zawał serca lub udar). Mimo, że z danych wynika, że przyjmowanie naproksenu sodowego w małych dawkach (1000 mg na dobę) może być związane z małym ryzykiem, jednak nie można całkowicie wykluczyć tego ryzyka.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni naprokselem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja

Naproksen

Dla wszystkich leków z grupy NLPZ zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owrzodzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, występujące w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłanych krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), oraz u osób w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, należy rozważyć skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na początku leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz produkty przeciwdziałające agregacji płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących naproksen, należy przerwać podawanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.3). Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna), ponieważ leki te mogą zaostrzyć przebieg tych chorób (patrz punkt 4.8).

Zespół serotoninowy

Sumatryptan

Istnieją rzadkie doniesienia po wprowadzeniu do obrotu opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) i sumatryptanu. Zespół serotoninowy odnotowano po jednoczesnym podaniu tryptanów i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, SNRI). W przypadku, gdy jednoczesne leczenie sumatryptanem i SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta (patrz punkt 4.5).

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR):

Naproksen

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano w związku ze stosowaniem naproksenu występowanie złuszczonego zapalenia skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson's Syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, zespół DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii: większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Frimig Duo. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Frimig Duo u pacjenta wystąpi SJS lub TEN lub zespół DRESS, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Frimig Duo i nigdy nie należy ponownie rozpoczynać leczenia nim.

Reakcje hematologiczne

Naproksen

Naproksen hamuje agregację płytek krwi i powoduje wydłużenie czasu krwawienia. W trakcie stosowania produktów leczniczych zawierających naproksen należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub otrzymujących leki zaburzające hemostazę (patrz punkt 4.5).

Drgawki

Sumatryptan

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania sumatryptanu u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z innymi czynnikami ryzyka, mogącymi zmniejszać próg drgawkowy, ponieważ podczas stosowania sumatryptanu opisywano występowanie napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Sumatryptan

U pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy może wystąpić reakcja alergiczna na sumatryptan. Nasilenie reakcji może być różnego stopnia – od nadwrażliwości skórnej do anafilaksji. Dowody na występowanie alergii krzyżowej są ograniczone, niemniej jednak u takich pacjentów sumatryptan należy stosować z ostrożnością.

Naproksen

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów wykazujących szczególną skłonność do takich reakcji. Reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne) mogą wystąpić zarówno u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości jak i bez reakcji nadwrażliwości w wywiadzie po ekspozycji na kwas acetylosalicylowy, inne leki z grupy NLPZ lub produkty lecznicze zawierające naproksen. Mogą one również wystąpić u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, reakcjami bronchospastycznymi (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipów nosa w wywiadzie. Reakcje rzekomoanafilaktyczne, podobnie jak reakcje anafilaktyczne, mogą prowadzić do zgonu pacjenta.

Wpływ na nerki

Naproksen

Stan odwodnienia podczas stosowania przeciwzapalnego leku przeciwbólowego (tj. NLPZ) zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, z tego względu należy wyrównać ewentualne odwodnienie pacjenta przed rozpoczęciem leczenia naproksemem. Leczenie naproksemem należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów ze znacznym odwodnieniem w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych przeciwzapalnych leków przeciwbólowych, długotrwałe leczenie naproksemem powodowało martwicę brodawek nerkowych i inne patologiczne zmiany nerek.

Podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zahamowanie tworzenia się prostaglandyn i przyspieszać wystąpienie niewydolności nerek. Do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia takich reakcji należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmujący leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek (patrz także punkt 4.2).

Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczu, białkomoczu, martwicy brodawek nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu.

Zaburzenia układu oddechowego

Naproksen

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli.

Osoby w podeszłym wieku

Naproksen

U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Naproksen

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, może wystąpić zwiększenie wartości jednego lub kilku badań czynności wątroby. Zaburzenia ze strony wątroby są częściej wynikiem reakcji nadwrażliwości niż bezpośrednim objawem toksyczności. Ostre reakcje wątrobowe, w tym żółtaczka lub zapalenie wątroby (niektóre przypadki zapalenia mogą być śmiertelne) obserwowano po zastosowaniu tego produktu leczniczego, podobnie jak po zastosowaniu innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Odnotowano przypadki reakcji krzyżowych.

Należy zachować szczególną ostrożność podając naproksen pacjentom z niewydolnością nerek, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia. Należy także zapewnić takim pacjentom odpowiednią diurezę.

W przypadku zmniejszonego przepływu nerkowego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, przed i w trakcie leczenia naprokselem.

Sumatryptan

Sumatryptan należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami mogącymi w istotny sposób oddziaływać na wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leku, np. z zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha, patrz punkty 4.2 oraz 5.2) lub nerek.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ

Naproksen

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających naproksen jednocześnie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z lekami z grupy selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2, ze względu na skumulowane ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Wpływ na narząd wzroku

Naproksen

U osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym naproksen, rzadko obserwowano zaburzenia oka (patrz punkt 4.8), jednak nie udało się ustalić związku przyczynowo-skutkowego. Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia widzenia podczas leczenia naprokselem, powinni poddać się badaniu okulistycznemu.

Inne ostrzeżenia

Sumatryptan

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów roślinnych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Naproksen

Ze względu na działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, naproksen może zmniejszać gorączkę i stan zapalny, zmniejszając tym samym przydatność tych objawów w rozpoznaniu choroby.

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych stosowanych w bólu głowy może nasilić istniejący ból głowy. Jeśli taka sytuacja wystąpi lub pacjent podejrzewa jej wystąpienie, powinien skonsultować się z lekarzem, a leczenie należy przerwać. U pacjentów, którzy często lub codziennie mają bóle głowy, pomimo (lub wskutek) regularnego stosowania leków na ból głowy, należy brać pod uwagę diagnozę występowania bólu głowy w wyniku nadużywania leków przeciwbólowych.

U pacjentów, u których występuje uogólniony toczень rumieniowaty (ang. *Systemic Lupus Erythematosus*, SLE) lub mieszana choroba tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

U kilku pacjentów odnotowano łagodny obrzęk obwodowy.

W badaniach metabolicznych nie zaobserwowano retencji sodu, ale nie można wykluczyć, że u niektórych pacjentów z (przypuszczalnie) nieprawidłową czynnością serca występuje większe ryzyko ujawnienia się tego działania niepożądanego.

Jeśli skóra zaczyna być delikatna, pojawiają się pęcherze lub inne objawy wskazujące na pseudoporfirię, leczenie należy przerwać, i uważnie obserwować pacjenta.

W wyjątkowych przypadkach, ospa może powodować ciężkie powikłania w postaci zakażeń skóry i tkanek miękkich. Do dziś nie można wykluczyć możliwości, że leki z grupy NLPZ przyczyniają się do nasilenia tych zakażeń. Dlatego zaleca się, aby unikać stosowania naproksenu w przypadku ospy wietrznej.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku, kiedy duże dawki naproksenu są podawane pacjentom w podeszłym wieku, ponieważ istnieją doniesienia, że u tych pacjentów występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji naproksenu.

U pacjentów w podeszłym wieku podczas stosowania leków z grupy NLPZ częściej występują działania niepożądane, zwłaszcza krwawienia i owrzodzenia w przewodzie pokarmowym, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leku Frimig Duo z innymi lekami. Należy oczekiwać, że po zastosowaniu produktu leczniczego Frimig Duo mogą wystąpić interakcje zidentyfikowane dla poszczególnych substancji czynnych stosowanych osobno.

Ergotamina lub inny tryptan/agonista receptora 5-HT₁

Sumatryptan

Stwierdzono, że produkty lecznicze zawierające alkaloidy sporyszu powodują przedłużony skurcz naczyń krwionośnych. Ponieważ istnieją teoretyczne przesłanki, że działania tych leków mogą się sumować, przeciwwskazane jest podawanie produktów leczniczych zawierających alkaloidy sporyszu lub pochodnych alkaloidów sporyszu (takich, jak dihydroergotamina lub metysergid) w ciągu 24 godzin od podania sumatryptanu z naproksenem (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono badań dotyczących podawania sumatryptanu z naproksenem z innymi agonistami receptora 5-HT₁ u pacjentów z migreną. Ze względu na teoretyczną możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia skurczu naczyń wieńcowych podczas jednoczesnego stosowania agonistów receptora 5-HT₁, przeciwwskazane jest stosowanie tych produktów leczniczych w odstępie krótszym niż 24 godziny (patrz punkt 4.3).

Inhibitory monoaminooksydazy

Sumatryptan

W badaniach przeprowadzonych na ograniczonej liczbie pacjentów, inhibitory MAO powodowały zmniejszenie klirensu sumatryptanu bursztynianu, zwiększając znacznie jego ekspozycję ogólnoustrojową. Dlatego, leczenie sumatryptanem z naproksenem jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO oraz w okresie dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorami MAO (patrz punkt 4.3).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Sumatryptan

Istnieją rzadkie doniesienia po wprowadzeniu do obrotu opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po zastosowaniu selektywnych SSRI i sumatryptanu. Zespół serotoninowy odnotowano po jednoczesnym podaniu tryptanów i SNRI (patrz punkt 4.4).

Naproksen

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4) w przypadku jednoczesnego stosowania SSRI z lekami z grupy NLPZ.

Leki przeciwzakrzepowe

Naproksen

Stosowanie leków z grupy NLPZ z lekami przeciwzakrzepowymi, jak warfaryna i heparyna, uznawane jest za niebezpieczne, o ile pacjent nie jest objęty nadzorem medycznym, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).

Metotreksat

Naproksen

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania naproksenu z metotreksatem z powodu możliwego nasilenia toksyczności metotreksatu, gdyż w badaniach na zwierzętach wykazano, że naproksen i inne leki z grupy NLPZ zmniejszają wydalanie kanalikowe metotreksatu.

Glikozydy nasercowe

Naproksen

Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z glikozydami nasercowymi, takimi jak digoksyna. Konieczna może być

zwiększona kontrola podczas jednoczesnego leczenia lekami z grupy NLPZ i po jego zakończeniu oraz dostosowanie dawki glikozydów naparstnicy.

Lit

Sumatryptan

Jednoczesne stosowanie sumatryptanu i litu może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninergicznego.

Naproksen

Zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy po przerwaniu lub rozpoczęcia leczenia NLPZ, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia litu w surowicy.

Cyklosporyna

Naproksen

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną, ze względu na zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Takrolimus

Naproksen

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ z takrolimusem może powodować nefrotoksyczność.

Kwas acetylosalicylowy

Naproksen

Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne (przyjmowanie naproksenu przez okres dłuższy niż jeden dzień, może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, co może trwać do kilku dni po zaprzestaniu stosowania naproksenu. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Leki przeciwplatekcyjne

Naproksen

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4) podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych z NLPZ.

Badania eksperymentalne wykazały, że klopidoogrel zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego wynikające z podania naproksenu. Prawdopodobnie dotyczy to wszystkich leków z grupy NLPZ.

Leków z grupy NLPZ nie należy łączyć z tyklopidyną ze względu na ryzyko sumowania się hamującego wpływu na czynność płytek krwi.

Badania laboratoryjne

Nie przeprowadzono badań oceniających, czy sumatryptan z naproksenem mogą zmieniać wyniki powszechnie stosowanych klinicznych badań laboratoryjnych.

Sumatryptan

Nie jest znany wpływ sumatryptanu bursztynianu na powszechnie stosowane badania laboratoryjne.

Naproksen

Sugeruje się, że należy przerwać stosowanie naproksenu na 48 godzin przed badaniem czynności nadnerczy, gdyż może on wpływać na oznaczanie 17-ketosteroidów. Naproksen może także wpływać na oznaczanie kwasu 5-hydroksy-3-indoliloctowego w moczu.

Naprosen może hamować agregację płytek krwi i wydłużać czas krwawienia. Należy pamiętać o tym działaniu przy określaniu czasu krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Naprosen

Zahamowanie syntezy prostaglandyny może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień oraz wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyny we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko spowodowane jest zwiększeniem dawki lub wydłużeniem czasu trwania leczenia.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie naproksenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszelkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić płód na:

- szkodliwe działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie i (lub) zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne)
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej i poniżej).

Matkę i noworodka pod koniec ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia jako skutek przeciwapagregacyjny, który może wystąpić nawet po małych dawkach produktu leczniczego
- hamowanie skurczów macicy, co powoduje opóźniony lub przedłużony poród.

Sumatryptan

Dane z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczące stosowania sumatryptanu w pierwszym trymestrze ciąży uzyskano od grupy ponad 1000 kobiet. Wprawdzie dane te nie zawierają wystarczających informacji do wyciągnięcia ostatecznych wniosków, jednak nie wskazują na zwiększone ryzyko wrodzonych wad wrodzonych. Doświadczenia dotyczące zastosowania sumatryptanu w drugim i trzecim trymestrze ciąży są ograniczone.

Sumatryptan z naproksenem

Nie należy stosować produktu leczniczego Frimig Duo w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt leczniczy Frimig Duo jest stosowany przez kobietę, która planuje zajście w ciążę lub jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Frimig Duo przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Frimig Duo.

Produkt leczniczy Frimig Duo jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Zgłaszano, że obydwie substancje czynne produktu leczniczego Frimig Duo, sumatryptan i naprosen sodowy przenikają do mleka ludzkiego. Sumatryptan przenika do mleka kobiecego, a średnie wartości względnej dawki przyjętej przez niemowlęta po podaniu matce pojedynczej dawki sumatryptanu

stanowią < 4% dawki przyjętej przez matkę. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych tych substancji u noworodków, należy unikać stosowania produktu leczniczego Frimig Duo u matek karmiących piersią. Należy pozbyć się mleka odcigniętego w ciągu 12 godzin po zakończeniu leczenia.

Płodność

Stosowanie naproksenu, podobnie jak innych leków, o których wiadomo, że hamują syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn, może zaburzać płodność i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie naproksenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Frimig Duo może powodować senność i zawroty głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponieważ produkt leczniczy Frimig Duo zawiera zarówno sumatryptanu bursztynian, jak i naproksen sodowy, po zastosowaniu złożonego produktu leczniczego mogą wystąpić działania niepożądane zidentyfikowane dla poszczególnych substancji czynnych, stosowanych osobno.

Po zastosowaniu agonistów 5-HT₁, takich jak sumatryptan, wystąpiły ciężkie zdarzenia sercowe, w tym niektóre zakończone zgonem. Zdarzenia te występują bardzo rzadko, większość z nich zgłaszano u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej (CAD). Zgłaszane zdarzenia obejmowały skurcz tętnicy wieńcowej, przemijające niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz komorowy i migotanie komór (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane leków z grupy NLPZ, takich jak naproksen, dotyczą przewodu pokarmowego. Do najcięższych z nich należą owrzodzenie przewodu pokarmowego z krwawieniem lub bez krwawienia. Zgony występowały szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Najczęściej występującymi (częstość występowania $\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi sumatryptanu z naproksemem, zgłaszanymi w badaniach klinicznych u dorosłych były: zawroty głowy, senność, parestezje, nudności, suchota w jamie ustnej, niestrawność, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. Podczas leczenia sumatryptanem z naproksemem nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania, w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa dla poszczególnych substancji czynnych.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sumatryptan

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości,

				począwszy od nadwrażliwości skórnej (takiej jak pokrzywka) do wstrząsu anafilaktycznego
Zaburzenia psychiczne				Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, mrowienie, senność, zaburzenia czucia w tym parestezje i niedoczulica			Drgawki*, drżenie, dystonia, oczopląs, mroczki
Zaburzenia oka				Migotanie, podwójne widzenie, ograniczenie pola widzenia. Utrata wzroku, w tym trwałe wady**
Zaburzenia serca				Bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przejściowe zmiany niedokrwienne w EKG, skurcz naczyń wieńcowych serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.3 i 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, występujące wkrótce po podaniu produktu. Nagłe zaczerwienienie twarzy			Niedociśnienie, zespół Raynauda.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty***			Niedokrwienne zapalenie jelita grubego, biegunka, dysfagia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Nadmierne pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni			Sztywność karku, bóle stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisk lub zaciskanie (zwykle przejściowe, mogą być nasilone i mogą dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła). Uczucie osłabienia, zmęczenie (oba objawy są zwykle łagodne lub umiarkowane i przemijające)			Aktywacja bólu w miejscu urazu lub stanu zapalnego
Badania diagnostyczne			W pojedynczych przypadkach obserwowano niewielkie zaburzenia wyników badań czynnościowych wątroby	

* Niektóre z nich występowały u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub stanami predysponującymi do drgawek. Istnieją również doniesienia u pacjentów, u których nie występują takie czynniki predysponujące.

** Zaburzenia widzenia mogą również wystąpić niezależnie podczas napadu migreny.

*** Występują u niektórych pacjentów, ale nie jest jasne, czy są zależne od sumatryptanu, czy od choroby podstawowej.

Naproksen

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Eozynofilia, trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	

Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hiperkaliemia, zatrzymanie płynów			
Zaburzenia psychiczne			Zmiany nastroju, depresja, zaburzenia koncentracji, zaburzenia czynności poznawczych, bezsenność, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie	Drgawki		Aseptyczne zapalenie opon mózgowych, pogorszenie choroby Parkinsona	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia				
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach, zaburzenia słuchu		Utrata słuchu		
Zaburzenia serca*)		Nasilenie niewydolności serca (obrzęki, duszność)	Kołatanie serca			
Zaburzenia naczyniowe*)					Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Obrzęk płuc, pogorszenie astmy	Eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit**)	Ból w nadbrzuszu, zgaga, nudności, zaparcia	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, wymioty, niestrawność	Owrzodzenie żołądka i jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego i (lub) perforacja przewodu pokarmowego, krwiste wymioty,		Zapalenie gruczołów ślinowych, zapalenie trzustki	

			smoliste stolce, zaostrenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka	Toksyczne zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypki skórne, pokrzywka, nadmierne pocenie, plamica, wybroczyny		Wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, pseudoporfiria	Zaostrzenie liszaja płaskiego, zaostrenie rumienia guzowatego, zaostrenie toczenia rumieniowatego (ang. <i>lupus erythematosus disseminatus</i> , SLE), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), patrz punkt 4.4), utrwalona wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Ból mięśni, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Krwiomocz, niewydolność nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych.	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	Pragnienie			Gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

*) W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Informacje z badań klinicznych oraz dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie naproksenu, zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwale, może wiązać się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w tętnicach (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu).

**) Przewód pokarmowy: Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia, perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego. Mogą one czasami zagrażać życiu, szczególnie w przypadku osób starszych. Po zastosowaniu naproksenu zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, zgagę, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i zaostrzenie zapalenia okrężnicy lub choroby Crohna. Rzadziej obserwowano zapalenie żołądka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy związane z przedawkowaniem naproksenu

Objawy przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, senność, zawroty głowy, dezorientację, biegunkę, krwawienie z przewodu pokarmowego, drgawki (rzadko), przemijające zmiany w czynności wątroby, hipotrombinemię, niewydolność nerek, bezdech i kwasicę metaboliczną.

Objawy związane z przedawkowaniem sumatryptanu

Dawki doustne większe niż 400 mg oraz dawki podane podskórną większe niż 16 mg nie powodowały innych działań niepożądanych niż opisane wcześniej w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Leczenie

Leczenie związane z przedawkowaniem naproksenu

W razie potrzeby, pacjentów należy leczyć objawowo. W ciągu godziny należy podać pacjentowi węgiel aktywowany, aby zahamować wchłanianie naproksenu i przerwać jego krążenie jelitowo-wątrobowe.

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu ze względu na jego wysoki stopień wiązania z białkami osocza. Hemodializa może być jednak korzystna u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy zażyli naproksen. Hemodializa może przyspieszyć wydalanie głównego metabolitu naproksenu, 6-O-demetylonaproksenu.

Należy rozważyć podanie antagonisty receptora H₂ lub inhibitora pompy protonowej, aby zapobiec powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego. Należy zapewnić pacjentom odpowiednią diurezę. Należy ściśle monitorować czynność nerek i wątroby. Konieczne może być zastosowanie innych środków, w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Leczenie związane z przedawkowaniem sumatryptanu

W przypadku wystąpienia przedawkowania, pacjenta należy obserwować przez co najmniej 10 godzin, a jeśli jest to konieczne, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Nie wiadomo czy hemodializa lub dializa otrzewnowa wpływają na stężenie sumatryptanu w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwmigrenowe, selektywni agoniści receptora serotoninowego 5-HT₁, kod ATC: N02CC51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Frimig Duo jest połączeniem ustalonej dawki sumatryptanu bursztynianu i naproksenu sodowego. Przypuszczalnie, każda z tych substancji czynnych przyczynia się do zmniejszenia migrenowego bólu głowy w wyniku farmakologicznie różnych mechanizmów działania.

Sumatryptan

Wykazano, że sumatryptan jest swoistym i selektywnym agonistą receptora 5-hydroksytryptaminy₁ - 5HT_{1D}, nie wpływającym na inne podtypy receptorów 5-hydroksytryptaminy - 5HT₂-5HT₇.

Naczyniowe receptory 5HT_{1D} wykryto głównie w naczyniach czaszkowych, pośredniczą one w zwężaniu naczyń. U zwierząt sumatryptan powoduje wybiórczo zwężenie naczyń w obszarze ukrwienia tętnicy szyjnej, lecz nie wpływa na przepływ mózgowy. Tętnica szyjna zaopatruje w krew tkanki zewnątrz- i wewnątrzczaszkowe, takie jak opony mózgowe. Rozszerzenie i (lub) powstawanie obrzęków tych naczyń uważane jest za przyczynę powstawania migreny u ludzi.

Ponadto, dane z badań na zwierzętach wskazują, że sumatryptan hamuje czynność nerwu trójdzielnego. Obydwa rodzaje działania sumatryptanu (zwężenie naczyń czaszkowych i hamowanie czynności nerwu trójdzielnego) przyczyniają się do hamowania migreny u ludzi.

Naproksen

Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, co wykazano w standardowych badaniach na zwierzętach. Naproksen wykazuje działanie przeciwzapalne nawet u zwierząt po usunięciu nadnerczy, co oznacza, że działanie naproksenu nie wynika z działania na oś przysadkowo-nadnerczową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Frimig Duo w doraźnym leczeniu migreny z aurą lub bez aury u dorosłych wykazano w dwóch kluczowych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, z podwójnie ślepą próbą, prowadzonych w grupach równoległych (Badanie 1. i Badanie 2.), z zastosowaniem placebo i każdej z poszczególnych substancji czynnych (sumatryptan i naproksen) jako leczenia porównawczego. Do tych 2 badań włączono głównie kobiety (87%) rasy białej (88%), a średni wiek wynosił 40 lat (zakres: od 18 do 65 lat). Uczestników badania poinstruowano, aby w leczeniu migrenowego bólu głowy o umiarkowanym lub dużym nasileniu przyjmowali 1 tabletkę produktu leczniczego. Nie wolno było przyjmować leku doraźnego w ciągu 2 godzin po podaniu pierwszej dawki. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały

przewagę produktu leczniczego Frimig Duo nad placebo po 2 godzinach po przyjęciu dawki w następujących punktach końcowych: złagodzenie bólu (brak bólu lub łagodny ból); częstość występowania światłowstrętu, nadwrażliwości na dźwięki i nudności; oraz wyższość produktu leczniczego Frimig Duo w porównaniu z poszczególnymi jego składnikami (sumatryptanem i naprokselem) w zakresie stałego braku bólu przez 24 godziny. Uczestnicy badania oceniali ból głowy i towarzyszące mu objawy, jak światłowstręt, nadwrażliwość na dźwięki, nudności i wymioty 2 godziny po przyjęciu 1. dawki badanego produktu leczniczego. Łagodzenie bólu głowy definiowano jako zmniejszenie nasilenia bólu głowy od umiarkowanego lub silnego do łagodnego bólu lub jego brak. Stały brak bólu definiowano jako zmniejszenie nasilenia bólu głowy od umiarkowanego lub silnego do braku bólu w ciągu 2 godzin po przyjęciu dawki, bez powrotu łagodnego, umiarkowanego lub silnego bólu i braku konieczności zastosowania leku doraźnego przez 24 godziny po przyjęciu dawki.

Wyniki Badania 1. i 2. podsumowano w Tabeli 1. W obu badaniach, odsetek pacjentów, u których ból głowy uległ złagodzeniu po 2 godzinach od rozpoczęcia leczenia, był znacząco większy wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Frimig Duo w dawce 85 mg+500 mg (65% i 57%) niż u osób otrzymujących placebo (28% i 29%). Ponadto, odsetek pacjentów, którzy nie odczuwali bólu bez zastosowania innych leków przez 24 godziny po przyjęciu dawki, był znacząco większy wśród pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę produktu leczniczego Frimig Duo (25% i 23%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo (8% i 7%) lub sam sumatryptan (16% i 14%) lub sam naproksen (10%).

Tabela 1. Odsetek dorosłych pacjentów, którzy w ciągu 2 godzin po zastosowaniu leczenia uzyskali ulgę w bólu i stały brak bólu

	Frimig Duo 85mg+500 mg	Sumatryptan 85 mg	Naproksen sodowy 500 mg	Placebo
2-godzinny brak bólu				
Badanie 1.	65% ^b n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Badanie 2.	57% ^b n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
Stały brak bólu (2-24 godziny)				
Badanie 1.	25% ^c n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Badanie 2.	23% ^c n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

^a Wartości P podane tylko dla wcześniej określonych porównań

^b P < 0,05 vs. placebo i sumatryptan 85 mg

^c P < 0,01 vs. placebo i sumatryptan 85 mg oraz naproksen sodowy

W porównaniu z placebo, częstość występowania objawów związanych z migreną, takich jak światłowstręt, nadwrażliwość na dźwięki i nudności zmniejszyła się po 2 godzinach po przyjęciu produktu leczniczego Frimig Duo, zmniejszyło się także prawdopodobieństwo zastosowania leku doraźnego w ciągu 24 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Produkt leczniczy Frimig Duo był skuteczniejszy niż placebo niezależnie od obecności aury; czasu trwania bólu głowy przed leczeniem; płci, wieku lub wagi pacjenta; lub jednoczesnego przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych lub leków stosowanych powszechnie w profilaktyce migreny (np. beta-adrenolityki, leki przeciwpadaczkowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego produktu leczniczego Frimig Duo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu migrenowych bólów głowy. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Porównawcze badania kliniczne interakcji i biodostępności dotyczące połączenia sumatryptanu z naprokselem wykazały, że całkowita biodostępność sumatryptanu i naproksenu zawartych w produkcie złożonym Frimig Duo nie różniła się znacząco od biodostępności każdej z substancji czynnych po ich oddzielnym podaniu. W badaniu krzyżowym z udziałem 16 pacjentów, farmakokinetyka obu składników podawanych w postaci produktu złożonego sumatryptanu z naprokselem, była podobna podczas napadu migrenowego bólu głowy i w okresie bez migreny.

Sumatryptan

Maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) po podaniu sumatryptanu w postaci produktu leczniczego Frimig Duo podczas napadu migrenowego bólu głowy wynosi około 40 ng/mL. Średni czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku ($T_{\max}$) sumatryptanu bursztynianu, podanego w postaci produktu leczniczego Frimig Duo wynosił 1,5 godziny (zakres: od 0,5 do 4 godzin).

Naproksen nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę sumatryptanu po podaniu produktu leczniczego Frimig Duo. Ekspozycja (AUC) na sumatryptan po podaniu produktu Frimig Duo jest proporcjonalna do dawki sumatryptanu. $C_{\max}$ jest o 17% większe, w porównaniu do sumatryptanu podawanego zdrowym ochotnikom w dawce 85 mg, w monoterapii.

Po podaniu dwóch dawek w odstępie 2 godzin występuje 1,6-krotne zwiększenie $C_{\max}$ sumatryptanu i proporcjonalne do dawki zwiększenie AUC, w porównaniu z pojedynczą dawką produktu leczniczego Frimig Duo.

Biodostępność sumatryptanu bursztynianu wynosi 14%, częściowo z powodu metabolizmu przedukładowego (pierwszego przejścia), a częściowo ze względu na niecałkowite wchłanianie.

Naproksen

Po podaniu produktu leczniczego Frimig Duo czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia naproksenu jest wydłużony, a $C_{\max}$ jest o 25% niższe w porównaniu z naprokselem podawanym zdrowym ochotnikom w monoterapii. $C_{\max}$ po podaniu dawki naproksenu sodowego w postaci produktu leczniczego Frimig Duo podczas napadu migrenowego bólu głowy wynosi ok. 50 ng/mL, a średni $T_{\max}$ wynosi 6 godzin (zakres: od 3 do 16 godzin), czyli, zgodnie z danymi z literatury, czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego jest o około 3 do 5,5 godziny dłuższy niż po podaniu pojedynczej dawki naproksenu. Jest to najprawdopodobniej spowodowane opóźnieniem opróżniania żołądka spowodowanym przez sumatryptan.

Ekspozycja (AUC) na naproksen po podaniu produktu leczniczego Frimig Duo jest proporcjonalna do dawki naproksenu.

Po podaniu dwóch dawek w odstępie 2 godzin występuje 1,5-krotne zwiększenie $C_{\max}$ naproksenu i 1,6-krotne zwiększenie AUC w porównaniu z pojedynczą dawką produktu leczniczego Frimig Duo.

Naproksen sodowy jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a biodostępność w warunkach *in vivo* wynosi 95%.

Jednoczesne podawanie z jedzeniem

Pokarm nie miał znaczącego wpływu na biodostępność bursztynianu sumatryptanu lub naproksenu sodowego podawanych produktu leczniczego Frimig Duo, ale nieznacznie wydłużał $T_{\max}$ sumatryptanu

bursztynianu o około 0,6 godziny. Dane te wskazują, że produkt leczniczy Frimig Duo może być podawany niezależnie od jedzenia.

Dystrybucja

Sumatryptan

Sumatryptan w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (14-21%), a średnia objętość dystrybucji wynosi 170 litrów.

Naproksen

W standardowych dawkach wiązanie naproksenu z białkami osocza jest większe niż 99%.

Metabolizm

Sumatryptan

Sumatryptan jest metabolizowany głównie przy udziale monoaminooksydazy A. Główny metabolit, analog kwasu 3-indoliloctowego sumatryptanu, wydany jest przede wszystkim z moczem, w którym jest obecny w postaci wolnego kwasu i w postaci sprzężonej z glukuronidem. Nie wykazuje on żadnej aktywności wobec receptorów 5HT₁ lub 5HT₂. Nie wykryto drugorzędnych metabolitów.

Naproksen

30% naproksenu ulega przekształceniu w wątrobie (z udziałem izoenzymów CYP450 1A2, 2C8 i 2C9) do farmakologicznie nieaktywnego 6-O-demetylonaproksenu. Zarówno naproksen, jak i 6-O-demetylonaproksen są dalej metabolizowane do odpowiednich metabolitów, sprzężonych z glukuronidami lub siarczanami.

Eliminacja

Sumatryptan

Średni klirens całkowity wynosi około 1160 mL/min, a średni klirens nerkowy w osoczu wynosi około 260 mL/min. Klirens pozanerkowy stanowi około 80% klirensu całkowitego. Sumatryptan jest eliminowany głównie poprzez metabolizm utleniający, w czym pośredniczy monoaminooksydaza A.

Naproksen

Wraz ze zwiększeniem dawki wydalanie z moczem przebiega szybciej niż należałoby tego oczekiwać na podstawie liniowego przebiegu procesów. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 11 do 15 godzin. Około 95% podanej dawki naproksenu wydane jest w moczu, głównie w postaci naproksenu, 6-O-demetylonaproksenu lub produktów sprzęgania wymienionych substancji.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny farmakokinetyki sumatryptanu z naproksemem u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Sumatryptan

Nie przeprowadzono badań dotyczących sumatryptanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, klirens pozanerkowy sumatryptanu stanowi około 80% jego całkowitego klirensu. Sumatryptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Naproksen

W badaniach dotyczących farmakokinetyki naproksenu u osób z niewydolnością nerek nie wykazano różnic w odniesieniu do okresu półtrwania, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością. Nie ma dowodów na akumulację naproksenu lub zmniejszone wiązanie z białkami osocza. Jednakże, naproksen jest metabolizowany do koniugatów, wydanych głównie przez nerki, z tego względu istnieje

możliwość kumulacji metabolitów naproksenu w przypadku niewydolności nerek, chociaż jest to mniej prawdopodobne w przypadku leczenia okazjonalnego, proponowanego dla sumatryptanu z naproksenem. Należy jednak zachować ostrożność podając sumatryptan z naproksenem pacjentom z niewydolnością nerek. Sumatryptan z naproksenem jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny farmakokinetyki sumatryptanu z naproksenem u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Sumatryptan

Biodostępność sumatryptanu po podaniu doustnym może być znacznie zwiększona u pacjentów z chorobami wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wykazano około 80% zwiększenie AUC i $C_{\max}$ w porównaniu z osobami zdrowymi. W badaniach profilu farmakokinetycznego sumatryptanu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) wykazano, po podaniu doustnym dawki 50 mg stężenia sumatryptanu w osoczu u tych pacjentów są znacznie większe niż u zdrowych osób. Ponieważ sumatryptan z naproksenem zawiera 85 mg sumatryptanu, nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Sumatryptan z naproksenem jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Naproksen

Naproksen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono formalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny farmakokinetyki sumatryptanu z naproksenem u osób w podeszłym wieku.

Sumatryptan

Wydaje się, że farmakokinetyka sumatryptanu nie zmienia się u osób w podeszłym wieku. Jednakże, nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na możliwość występowania choroby współistniejącej, zmniejszoną czynność wątroby i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Naproksen

Badania wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone stężenie wolnej frakcji naproksenu, mimo iż jego całkowite stężenie w osoczu nie zmienia się.

Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest jasne, możliwe jest jednak, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku zwiększenie stężenia wolnego naproksenu może być związane ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych w zależności od podanej dawki.

Pochodzenie etniczne

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę sumatryptanu z naproksenem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Przeprowadzono trwające 13 tygodni badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym dawki doustnej produktu złożonego sumatryptanu z naproksenem u myszy.

Toksyczność sumatryptanu z naproksenem po wielokrotnym podaniu doustnym u myszy była charakterystyczna dla znanej toksyczności naproksenu (docelowe działanie na przewód pokarmowy i nerki); profil toksyczności po podaniu skojarzonym z sumatryptanem nie uległ zmianie. Ogólnie, samice były bardziej wrażliwe od samców na podobną dawkę naproksenu; może to być związane z różnicami w ekspozycji ($C_{\max}$), która po podaniu podobnej dawki była na ogół większa (~1,5-krotnie)

u samic, w porównaniu z samcami. Naproksen, podawany w monoterapii, jak i w połączeniu sumatryptanem, powodował zgony po podaniu dawek ≥ 100 mg/kg/dobę u samców myszy i ≥ 50 mg/kg/dobę u samic myszy.

Podstawowymi narządami, których dotyczyła toksyczność, były żołądek i nerki. W żołądku, zmiany zlokalizowane były głównie w okolicy odźwiernika części gruczołowej żołądka (rozciągając się do dwunastnicy i jelita czczego u samic) i charakteryzowały się występowaniem nadżerek i owrzodzeń, którym towarzyszył stan zapalny i przerost gruczołów u zwierząt, którym podawano duże dawki naproksenu w monoterapii lub w skojarzeniu z sumatryptanem. Pierwszymi objawami toksyczności stwierdzonymi w nerkach było poszerzenie korowych kanalików nerkowych (po podaniu samego naproksenu lub w połączeniu z sumatryptanem). W trwającym 13 tygodni badaniu z zastosowaniem wielokrotnych doustnych dawek połączenia sumatryptanu z naproksem, podawanych codziennie samcom i samicom myszy, największa dawka, w przypadku której nie obserwowano działań niepożądanych (ang. *No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 100/30 mg/kg mc. na dobę. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki sumatryptanu z naproksem w postaci tabletki u myszy, średnie narażenie (AUC_{0-inf}) na sumatryptan przy NOAEL było 30-38-krotnie większe niż narażenie na sumatryptan u ludzi, a narażenie na naproksen była 0,8-1,4-krotnie większe niż narażenie u ludzi.

Genotoksyczność

Po podaniu sumatryptanu i naproksenu u myszy pojedynczo oraz w skojarzeniu, wyniki testu odwrotnej mutacji u bakterii w warunkach *in vitro* oraz testu mikrojądrowym przeprowadzonego w warunkach *in vivo* były negatywne. Po podaniu skojarzonym sumatryptanu i naproksenu, wyniki testu mutacji genu kinazy tymidynowej na komórkach chłoniaka myszy (tk) *in vitro* z zastosowaniem aktywacji metabolicznej i bez niej, były negatywne. Naproksen, podawany osobno oraz w skojarzeniu z sumatryptanem, dawał pozytywne wyniki testu klastogenności *in vivo* na komórkach ssaków, zarówno w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej, jak i bez niej, podczas gdy podaniu sumatryptanu wyniki tych testów były negatywne. Produkt złożony sumatryptanu z naproksem, podawany zdrowym ochotnikom przez 7 dni dwa razy na dobę, nie indukował strukturalnych aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu złożonego sumatryptanu z naproksem.

Potencjalne działanie rakotwórcze sumatryptanu po podaniu doustnym oceniano w badaniach rakotwórczości przeprowadzonych na myszach i szczurach. Badania nie dostarczyły dowodów na możliwość wywoływania przez sumatryptan guzów u tych gatunków zwierząt. Potencjalne działanie rakotwórcze naproksenu po podaniu doustnym oceniano w dwóch badaniach rakotwórczości na szczurach. Żadne z badań nie dostarczyło dowodów na działanie rakotwórcze naproksenu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu złożonego sumatryptanu z naproksem na płodność u zwierząt.

W badaniu, w którym samcom i samicom szczurów podawano doustnie sumatryptan przed kryciem i w trakcie krycia, u zwierząt otrzymujących dawki 50 mg/kg mc. na dobę i 500 mg/kg mc. na dobę obserwowano związane z leczeniem zmniejszenie płodności, wtórne do zmniejszenia zdolności do krycia. Największa dawka, która nie powodowała tego efektu wyniosła 5 mg/kg mc. na dobę, co odpowiadało około połowie doustnej dawki 100 mg stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. W podobnym badaniu, w którym sumatryptan podawano podskórnym, nie stwierdzono zaburzeń płodności po podaniu maksymalnych dawek do 60 mg/kg mc. na dobę, co stanowiło około 6-krotności dawki doustnej 100 mg stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność ani zdolności do reprodukcji u samców i samic szczurów po podaniu doustnym maksymalnej tolerowanej dawki naproksenu przed kryciem i w trakcie krycia. AUC naproksenu w stanie stacjonarnym oszacowano na około 0,6-0,8 narażenia na naproksen u ludzi po jednorazowym podaniu tabletki sumatryptanu z naproksem.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

Badanie dotyczące toksycznego wpływu na rozwój potomstwa (zarodka i płodu) połączenia sumatryptanu z naprokselem przeprowadzono tylko na królikach.

Doustne podanie naproksenu i połączenia sumatryptanu z naprokselem u ciężarnych królików powodowało toksyczne działanie na matkę, zmniejszenie masy płodu oraz zwiększenie liczby całkowitych i wczesnych resorpcji oraz utraty miotów. Toksyczne działanie na matkę przejawiało się zmniejszonym przyrostem masy ciała lub utratą masy ciała podczas leczenia i zmniejszeniem spożycia paszy. Każda z dawek, podanych matce, powodowała istotne zmniejszenie masy ciała płodu (wzrostu). We wszystkich grupach dawkowania wystąpiło zwiększenie średniej liczby całkowitych resorpcji w miocie, wczesnych resorpcji zarodków w miocie oraz resorpcji płodów w miocie. W grupach poddawanych leczeniu obserwowano nieznacznie większą częstość występowania trzech typów wad rozwojowych - zrośniętych kręgów ogonowych, izolowanego ubytku w przegrodzie międzykomorowej i przetrwałego pnia tętniczego z wtórnym ubytkiem przegrody międzykomorowej. W badaniu nie udało się ustalić poziomu NOAEL, natomiast podanie najmniejszej dawki produktu złożonego powodowało narażenie na naproksen (AUC) u ciężarnej samicy mniejsze lub równe narażeniu u ludzi po jednorazowym podaniu tabletki sumatryptanu z naprokselem.

We wcześniejszych badaniach doustne podawanie sumatryptanu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy wiązało się ze zwiększoną częstością występowania nieprawidłowości w naczyniach krwionośnych w odcinku szyjno-piersiowym i naczyniach krwionośnych w pępowinie, toksycznym działaniu na zarodek/płód, zwiększoną częstością występowania zespołu wad rozwojowych i zmniejszoną przeżywalność potomstwa. Największa dawka, która nie powodowała takich działań, wynosiła około 60 mg/kg mc. na dobę, co stanowiło około 6-krotnie większą dawkę niż maksymalna pojedyncza dawka doustna 100 mg stosowana u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. Doustne podawanie naproksenu (25 mg/kg mc. na dobę) ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wiązało się ze zmniejszeniem liczby żywych płodów, zwiększoną utratą ciąży przed i po zagnieżdżeniu zarodka oraz zwiększoną częstością występowania żeber szyjnych, wtórnie do istotnej toksyczności u matki. Narażenie ciężarnych samic na naproksen w stanie stacjonarnym wynosiło 0,6-0,8 narażenia na naproksen u ludzi po jednorazowym podaniu tabletki sumatryptanu z naprokselem. Stężenie naproksenu w osoczu płodu wynosiło około 0,6 stężenia u matki.

Toksyczność reprodukcyjna około- i poporodowa

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu złożonego sumatryptanu z naprokselem na rozwój przed- i pourodzeniowy.

Doustne podawanie szczurom sumatryptanu w okresie późnej ciąży i podczas laktacji wiązało się ze zmniejszeniem przeżywalności potomstwa. Największa dawka, która nie powodowała takiego działania, wynosiła 100 mg/kg mc. na dobę, co stanowi około 10-krotność maksymalnej pojedynczej zalecanej dawki doustnej 100 mg u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów, podawanie naproksenu doustnie podczas ciąży i w okresie laktacji wiązało się ze zmniejszeniem żywotności i masy ciała w pokoleniu F1, opóźnieniem dojrzewania i nieco mniejszą liczbą urodzeń żywych w miocie F2. W tym badaniu, AUC naproksenu w stanie stacjonarnym u matek pokolenia F0 oszacowano na około 0,6-0,8 narażenia na naproksen u ludzi po jednorazowym podaniu tabletki sumatryptanu z naprokselem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu wodorowęglan

Powidon
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygokarmin, lak alumiowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Pojemnik: 3 lata.
Blister: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz pierścieniem gwarancyjnym z PET, w tekturowym pudełku: 9 tabletek.
Każdy pojemnik zawiera środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego.

Blister z folii PVC/Aluminium/OPA/Aluminium: 3 i 9 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27538

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.09.2025