

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nomigrin 85 mg/500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 119 mg sumatriptaanisuksinaattia, joka vastaa 85 mg:aa sumatriptaania, ja 500 mg naprokseeninatriumia, joka vastaa 457 mg:aa naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 60 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Kapselinmuotoinen, keskisininen kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat (pituus, leveys ja paksuus) ovat 19 mm x 10 mm x 7 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”85/500”. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nomigrin-valmiste on tarkoitettu ennakko-oirein tai ilman niitä esiintyvien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen kohtaushoitoon aikuisille, joille hoito yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävällä valmisteella on ollut riittämätöntä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Nomigrin on tarkoitettu migreenin akuuttihoitoon, eikä sitä pidä käyttää profylaktisesti. Sumatriptaaniin ja naprokseenin yhdistelmän suositeltua annosta ei pidä ylittää.

Sumatriptaaniin ja naprokseenin yhdistelmä on otettava mahdollisimman pian migreenipäänsäryn alkamisen jälkeen. Se tehoaa kuitenkin missä tahansa päänsärkykohtauksen vaiheessa otettuna.

Suosittelua annos aikuisille on yksi 85 mg/500 mg sumatriptaani-naprokseenitabletti.

Jos ensimmäinen sumatriptaani-naprokseeniannos ei tuo helpotusta migreenikohtaukseen, toista annosta ei pidä ottaa saman kohtauksen aikana.

Jos oireet ovat helpottuneet ensimmäisen annoksen jälkeen mutta ne uusiutuvat, potilas voi ottaa toisen annoksen. Annosten välissä on kuitenkin oltava vähintään kaksi tuntia.

Suurin suositeltu kokonaisannos 24 tunnin aikana on 2 tablettia, joiden välissä on vähintään 2 tuntia. Turvallisuutta ei ole osoitettu keskimäärin yli 5 migreenikohtauksen hoidossa 30 vuorokauden aikana.

Pediatriset potilaat

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla, eikä sitä suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Ikään liittyvä maksan ja munuaisten toiminnan heikkeneminen on iäkkäillä potilailla todennäköisempää.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea (Child–Pugh-luokka B tai C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Jos sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää on tarpeen käyttää lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, 24 tunnin aikana saa antaa vain yhden annoksen ja potilasta on seurattava hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilaille, joilla glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 30 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saavat ottaa vain yhden annoksen 24 tunnin aikana, ja munuaisten toimintaa on seurattava hoidon aikana.

Antotapa

Suun kautta.

Nomigrin-tabletit niellään kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä voi vaikuttaa lääkeaineen optimoituun imeytymisnopeuteen.

Nomigrin-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilailla, joilla on

- vaikea sydämen vajaatoiminta, ollut sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimospasmi (Prinzmetal-angiina), perifeerinen verisuonitauti tai iskeemisen sydänsairauden oireita tai löydöksiä
- ollut iskeeminen aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), koska tällaisilla potilailla on suurentunut iskeemisen aivohalvauksen riski
- aiemmin todettu ibuprofeenin, asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden aiheuttama yliherkkyysreaktio (esim. nenäpolyyppeja, astmaa, nuhaa, angioedeemaa tai urtikariaa). Nämä reaktiot voivat johtaa kuolemaan. Vaikea-asteisia anafylaktistyyppisiä rektioita on raportoitu tällaisilla potilailla, jotka ovat käyttäneet naprokseenia.
- anamneesissa ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön
- aktiivinen peptinen haava tai ruuansulatuskanavan verenvuoto tai toistuvia aiempia episodeja (ainakin kaksi varmistettua erillistä haavauma- tai verenvuotoepisodia)
- keskivaikea tai vaikea hypertonia tai lievä hoitamaton hypertonia
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min/1,73 m²)
- vaikea tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää ei saa käyttää

- samanaikaisesti ergotamiinin tai ergotamiinijohdosten (metysergidi mukaan lukien) tai minkä tahansa triptaanin/5-hydroksitryptamiini₁(5-HT₁)-reseptoriagonistin kanssa

- samanaikaisesti reversiibelien (esim. moklobemidi) tai irreversiibelien (esim. selegiliini) monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.5)
- kahteen viikkoon siitä, kun hoito MAO:n estäjillä on lopetettu (ks. kohta 4.5)
- raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää saa käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma.

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää ei ole tarkoitettu hemiplegisen, basilaarisen tai oftalmoplegisen migreenin hoitoon.

Potentiaalisesti vakavat neurologiset tilat (esim. aivohalvaus, TIA) on poissuljettava huolellisesti ennen sumatriptaani-naprokseenihoidon aloittamista, jos potilaalla on epätyypillisiä oireita tai sumatriptaanin käyttö ei perustu asianmukaiseen diagnoosiin.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset). Potilaita, joita hoidetaan pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeillä, on seurattava säännöllisesti haittavaikutusten varalta. International Headache Society'n (IHS) mukaan migreenin kohtauslääkkeiden tai oireenmukaisen lääkityksen käyttö yli 9 päivänä kuukaudessa ja yli 3 kuukauden ajan saattaa altistaa särkylääkepäänsärylle. Se yleensä (mutta ei aina) häviää, kun liiallinen käyttö lopetetaan.

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

Sumatriptaani

Sumatriptaani, jota Nomigrin sisältää, voi aiheuttaa sepelvaltimospasmeja. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilaille, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertonia, iskeeminen sepelvaltimosairaus tai rytmihäiriöitä tai joilla on ollut sydäninfarkti (ks. kohta 4.3). Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän käyttöä ei suositella, jos potilaan suvussa on sepelvaltimotautia tai potilaalla on sepelvaltimotautia ennustavia riskitekijöitä.

Sumatriptaaniin voi liittyä ohimeneviä oireita, kuten rintakipua ja puristavaa tunnetta, jotka voivat olla voimakkaita ja säteillä kaulaan (ks. kohta 4.8). Jos tällaisten oireiden epäillä viittaavaan iskeemiseen sydänsairauteen, sumatriptaanihoito on keskeytettävä ja oireet on tutkittava asianmukaisesti.

Jos potilaalla on iskeemiselle sydänsairaudelle altistavia tekijöitä, mukaan lukien runsaasti tupakoivat tai nikotiinikorvaushoitoa käyttävät henkilöt, hänelle ei pidä antaa sumatriptaania ilman huolellista kardiovaskulaarisen toiminnan arviointia (ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota on kiinnitettävä postmenopausaalisiiin naisiin ja yli 40-vuotiaisiin miehiin, joilla on näitä riskitekijöitä. Arvioinnin avulla ei kuitenkaan välttämättä löydetä kaikkia potilaita, joilla on jokin sydänsairaus. Vakavia sydäntapahtumia on myös hyvin harvoissa tapauksissa ilmennyt potilailla, joilla ei ole taustalla sydän- tai verisuonisairautta.

Sumatriptaania on käytettävä varoen, jos potilaalla on hyvässä hoitotasapainossa oleva lievä hypertonia, sillä joillakin potilailla on esiintynyt ohimenevää verenpaineen nousua ja ääreisverisuoniston vastuksen lisääntymistä (ks. kohta 4.3).

Naprokseeni

Naprokseeninatrium, jota Nomigrin sisältää, on tulehduskipulääke. Joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy suurentunut kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (kuten sydäninfarktin, aivohalvauksen tai tromboottisten tapahtumien) ilmaantuvuuden riski. Nämä haittavaikutukset saattavat johtaa kuolemaan. Riski saattaa suurentua käytön pitkittymisen myötä. Riski voi olla suurempi, jos potilaalla on sydän- ja verisuonisairaus tai kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Tulehduskipulääkkeiden, kuten Nomigrin-valmisteen sisältämän naprokseeninatriumin, käyttö voi lisätä natriumretentiota annosriippuvaisesti munuaisiin liittyvän mekanismin kautta. Se voi aiheuttaa verenpaineen nousua ja/tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että naprokseenin käyttöön pieninä annoksina (1 000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, mutta riskiä ei voida kokonaan sulkea pois.

Naprokseenia saa käyttää vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertonia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonitauti. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen aloittamista potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes ja tupakointi).

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Naprokseeni

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavaan kohdistuneista haittavaikutuksista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa korkeampien annosten myötä. Riski on suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut haavauma, etenkin, jos haavauman komplikaationa esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näillä potilailla hoito on aloitettava pienimmällä saatavana olevalla annostuksella, ja heille on harkittava suojaavien valmisteiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) liittämistä hoitoon. Sama koskee myös potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappohoitoa tai jotakin muuta lääkevalmistetta, joka todennäköisesti suurentaa ruuansulatuskanavan haittojen riskiä (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, jotka voivat lisätä haavaumien tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavat kortikosteroidit, antikoagulantit, kuten varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja verihiutaleiden aggregaatiota estävät valmisteet, kuten asetyylisalisyylihappo (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseenihoitoa käyttävälle potilaalle ilmaantuu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3). Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä näiden sairauksien oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Serotoniinioireyhtymä

Sumatriptaani

Sumatriptaanin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu joitakin tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (mm. muuttunutta psyykkistä tilaa, autonomisen hermoston epävakausta ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) ja sumatriptaanin käytön yhteydessä. Serotoniinioireyhtymää on raportoitu triptaanien ja serotoniinin sekä noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) samanaikaisen käytön jälkeen. Jos sumatriptaanin ja selektiivisten serotoniinin / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SSRI-/SNRI-lääkkeiden) samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, kehoitetaan tarkkailemaan potilasta asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Naprokseeni

Naprokseenihoidon yhteydessä on markkinoille saattamisen jälkeen ilmoitettu eksfoliatiivisesta dermatiitista, Stevens–Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalista nekrolyysistä (TEN) ja yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Näiden haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan suuri hoidon alkuvaiheessa: suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmaantuu, Nomigrin-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on Nomigrin-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, Nomigrin-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Hematologiset reaktiot

Naprokseeni

Naprokseeni vähentää verihiutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Potilaita, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai jotka saavat hemostaasia heikentävää lääkehoitoa, on seurattava tarkkaan naprokseenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Kouristuskohtaukset

Sumatriptaani

Kouristuskohtauksia on raportoitu sumatriptaanin käytön yhteydessä. Sumatriptaania on käytettävä varoen, jos potilaalla on esiintynyt kouristuskohtauksia tai muita kouristuskynnystä madaltavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyysoireet

Sumatriptaani

Potilaat, joilla on tunnettu yliherkkyys sulfonamideille, saattavat saada sumatriptaanista allergisia reaktioita, jotka vaihtelevat ihon yliherkkyysoireista anafylaksiaan. Ristiallergiasta on niukasti näyttöä, mutta varovaisuuteen on kuitenkin syytä anettaessa sumatriptaania tällaisille henkilöille.

Naprokseeni

Yliherkkyysoireita voi esiintyä niille alttiilla potilailla. Anafylaktisia (anafylaktoidisia) reaktioita saattaa esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ilmennyt yliherkkyttä tai onko potilas altistunut asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai naprokseenia sisältäville valmisteille. Näitä reaktioita voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastisia reaktioita (esim. astmaa), nuhaa tai nenäpolyyppejä. Kuten anafylaksia, myös anafylaktistyyppiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseeni

Kuivumistila tulehduskipulääkkeen käytön aikana lisää munuaisten akuutin vajaatoiminnan riskiä, joten potilaan mahdollinen kuivumistila pitää hoitaa ennen naprokseenihoidon aloittamista. Potilaille, joilla on ollut merkittävä kuivumistila, naprokseenihoito on aloitettava varovasti. Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni on aiheuttanut pitkäaikaisessa hoidossa papillanekroosia ja muita patologisia munuaismuutoksia.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa annosriippuvaisesti prostaglandiinin muodostumisen vähenemisen, mistä voi seurata munuaisten vajaatoiminnan kehittyminen. Tällaisen reaktion riski on suurin potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta tai sydämen vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia, sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden munuaisten toimintaa on myös seurattava (ks. myös kohta 4.2).

Naprokseenin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä, munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalfriittiä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, papillanekroosia ja toisinaan nefroottista oireyhtymää.

Hengityselimistöön kohdistuvat vaikutukset

Naprokseeni

Varovaisuus on aiheellista käytettäessä naprokseenia potilaille, joilla on tai on ollut astma tai allerginen sairaus, sillä tulehduskipulääkkeiden on raportoitu laukaisevan bronkospasmin tällaisilla potilailla.

Iäkkäät

Naprokseeni

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille ja/tai heikkokuntoisille potilaille, etenkin ruuansulatuselimistön verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2). Tulehduskipulääkkeiden pitkäkestoista käyttöä ei suositella näille potilaille. Jos pitkäkestoinen hoito on tarpeen, potilaita on seurattava säännöllisesti.

Käyttö potilaille, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt

Naprokseeni

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, yhden tai useamman maksan toimintakokeen arvot saattavat olla koholla. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat ennemminkin johtua yliherkkyydestä kuin suorasta toksisuudesta. Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, tämän lääkkeen käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja maksatulehdusta (joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan). Ristireaktioita on raportoitu.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa naprokseenin käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, etenkin jos hoito jatkuu pitkään. Myös riittävästä diureesista on huolehdittava.

Jos munuaisperfuusio on heikentynyt, on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa ennen naprokseenihoitoa ja sen aikana.

Sumatriptaani

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä sumatriptaania potilaille, joilla on sen imeytymiseen, metaboliaan tai erittymiseen merkittävästi vaikuttava sairaus, kuten maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-asteikolla A tai B; ks. kohdat 4.2 ja 5.2) tai munuaisten vajaatoiminta.

Käyttö yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa

Naprokseeni

Naprokseenia sisältävien valmisteiden käyttöä yhdistelmänä muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten selektiivisten syklo-oksigenaasi-2:n estäjien, kanssa on vältettävä vakavien tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantumisen kumulatiivisen riskin vuoksi.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseeni

Tulehduskipulääkkeiden (myös naprokseenin) käyttäjillä on raportoitu harvoin poikkeavuuksia silmässä (ks. kohta 4.8), joskaan syy-yhteyttä ei ole voitu varmistaa. Silmälääkärin tutkimus on aiheellinen, jos potilaalle ilmaantuu näköhäiriötä naprokseenihoidon aikana.

Muut varoitukset

Sumatriptaani

Jos triptaaneja käytetään yhtä aikaa mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa, haittavaikutuksia voi ilmetä tavallista useammin.

Naprokseeni

Naprokseenin antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus voi lievittää kuumetta ja muita tulehdusoireita, mikä vähentää niiden hyödyllisyyttä diagnostisina merkkeinä.

Kaikkien päänsärkyyn käytettävien kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, potilaan on hakeuduttava hoitoon ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä. Särkylääkepäänsärkyä on syytä epäillä, jos potilaalla on usein tai päivittäin päänsärkyä päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen takia).

Aseptisen meningiitin riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE-tauti) tai sekamuotoinen sidekudossairaus (ks. kohta 4.8).

Muutamilla potilailla on raportoitu lievää ääreisosien turvotusta.

Natriumretentiota ei ole havaittu metaboliatutkimuksissa, mutta ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että tämän haittavaikutuksen riski on suurentunut joillakin potilailla, joilla on (oletettavasti) sydäntoiminnan poikkeavuutta.

Jos iho herkistyy tai jos potilaalle ilmaantuu rakkuloita tai muita pseudoporfyriaan viittaavia oireita, hoito on lopetettava ja potilasta seurattava huolellisesti.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vaikeita ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita. Tulehduskipulääkkeiden mahdollista osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei toistaiseksi pystytty sulkemaan pois. Tästä syystä naprokseenihoitoa suositellaan vältettävän vesirokkopotilailla.

Iäkkäät

Varovaisuus on suositeltavaa käytettäessä suuria naprokseeniannoksia iäkkäille potilaille, sillä on viitteitä siitä, että proteiineihin sitoutumattoman naprokseenin määrä on näillä potilailla suurentunut. Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset, etenkin ruuansulatuskanavan verenvuodot ja perforaatiot, jotka saattavat johtaa kuolemaan, ovat iäkkäillä tavallista yleisempiä (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 60 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nomigrin-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Nomigrin-valmisteeseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat oletettavasti samoja kuin erillisillä aineosilla.

Ergotamiini ja triptaanit/5-HT₁-reseptoriagonistit

Sumatriptaani

Ergotamiinia sisältävien lääkkeiden on raportoitu aiheuttavan pitkittyneitä vasospastisia reaktioita. Nämä vaikutukset voivat teoriassa olla additiivisia, joten ergotamiinia sisältävien tai ergotamiinijohdannaisten (kuten dihydroergotamiinin tai metysergidin) ja sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän käyttö 24 tunnin kuluessa toisistaan on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän ja muiden 5-HT₁-agonistien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu migreenipotilailla. Koska 5-HT₁-agonistien samanaikaiseen käyttöön liittyy teoriassa

suurentunut sepelvaltimospasmin riski, näiden lääkkeiden käyttö 24 tunnin kuluessa toisistaan on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät

Sumatriptaani

Pienellä potilasjoukolla tehdyissä tutkimuksissa MAO:n estäjät pienensivät sumatriptaanisuksinaatin puhdistumaa, mikä lisäsi merkittävästi systeemistä altistusta. Tästä syystä sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista MAO:n estäjiä käyttäville potilaille sekä 2 viikon ajan MAO:n estäjähoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät

Sumatriptaani

Sumatriptaanin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu joitakin tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt serotoniinioireyhtymä (mm. muuttunutta psyykkistä tilaa, autonomisen hermoston epävakautta ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) SSRI-lääkkeiden ja sumatriptaanin käytön yhteydessä. Serotoniinioireyhtymää on raportoitu myös triptaanien sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Naprokseeni

SSRI-lääkkeiden käyttöön yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa liittyy suurentunut ruuansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit

Naprokseeni

Tulehduskipulääkkeiden käyttöä yhdessä antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin kanssa, ei pidetä turvallisena, jollei sitä tehdä lääkärin suorassa valvonnassa, sillä tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Naprokseeni

Varovaisuuteen on syytä anettaessa metotreksaattia samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska naprokseenin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, on raportoitu vähentäneen eläinmalleissa metotreksaatin tubulaarista eritystä.

Sydänglykosidit

Naprokseeni

Tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa, jos niitä käytetään samanaikaisesti sydänglykosidien (kuten digoksiinin) kanssa. Tarkempi seuranta ja digitalisglykosidien annostuksen muuttaminen voivat olla tarpeen samanaikaisen tulehduskipulääkehoidon aikana ja sen jälkeen.

Litium

Sumatriptaani

Sumatriptaanin ja litiumin samanaikainen käyttö voi suurentaa serotoniinioireyhtymän vaaraa.

Naprokseeni

Plasman litiumpitoisuuksien seuranta suositellaan tulehduskipulääkehoitoa lopetettaessa tai aloitettaessa, sillä litiumin pitoisuudet voivat suurentua.

Naprokseenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydrarnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen kuroutumista, kun valmistetta on käytetty toisella raskauskolmanneksella. Tämä oli yleensä korjaantuvaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Kaikkien prostaglandiinisynthesei-inhibiittorien käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kuroutuminen/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä ja alla olevat tiedot).

Prostaglandiinisynthesei-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estolle ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Sumatriptaani

Sumatriptaanin markkinoillaolon ajalta on kertynyt aineistoa sen käytöstä yli 1 000 naisella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Vaikka tietoa ei ole riittävästi lopullisten johtopäätösten tekoon, tiedot eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien lisääntyneeseen riskiin. Kokemusta sumatriptaanin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vain vähän.

Sumatriptaani/naprokseeni

Nomigrin-tabletteja ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei käyttö ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää Nomigrin-tabletteja, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydrarnionin ja valtimotiehyen kuroutuman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun naprokseenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Nomigrin-valmisteen käyttö on lopetettava, mikäli oligohydrarnion tai valtimotiehyen kuroutuminen todetaan.

Nomigrin on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Nomigrin-valmisteen molempien vaikuttavien aineiden, sumatriptaanin ja naprokseeninatriumin, on raportoitu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Näiden lääkeaineiden mahdollisten vastasyntyneisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi Nomigrin-valmisteen käyttöä imettäville äideille tulisi välttää. Kaikki rintamaito, joka on pumpattu vähintään 12 tunnin aikana hoidon jälkeen, on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Kuten muutkin syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisyntheseiä estävät lääkkeet, naprokseeni voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Naprokseenin käytön lopettamista on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hän on lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty tutkimuksia. Nomigrin voi aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Nomigrin-yhdistelmävalmiste sisältää sekä sumatriptaanisinaattia että naprokseeninatriumia, joten valmisteen käyttöön voi liittyä samoja haittavaikutuksia kuin näiden lääkeaineiden käyttöön erikseen.

5-HT₁-agonistien, kuten sumatriptaanin, käytön yhteydessä on ilmaantunut vakavia sydäntapahtumia, joista osa on johtanut kuolemaan. Nämä tapahtumat ovat hyvin harvinaisia, ja niitä on raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on sepelvaltimotautia ennustavia riskitekijöitä. Tapahtumina on raportoitu sepelvaltimospasmeja, ohimenevää sydänlihaksen iskemiaa, sydäninfarkteja, kammiotakykardiaa sekä kammiovärinää (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tavallisimmat tulehduskipulääkkeiden, kuten naprokseenin, käyttöön liittyvät haittavaikutukset kohdistuvat ruuansulatuskanavaan. Vaikein haittavaikutus on peptinen haava, johon voi liittyä verenvuotoa. Etenkin iäkkäillä tämä on voinut johtaa kuolemaan.

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla yleisimmin raportoituja sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmään liittyviä haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 2\%$) olivat: huimaus, uneliaisuus, parestesia, pahoinvointi, kuiva suu, dyspepsia, epämukava tunne rinnassa. Sumatriptaani-naprokseenihoidon aikana ei tunnistettu uusia turvallisuuslöydöksiä verrattuna yksittäisten lääkeaineiden osoitettuihin turvallisuusprofiileihin.

Haittavaikutustaulukko

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Sumatriptaani

Elinjärjestelmä	Yleinen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, jotka vaihtelevat ihon yliherkkyysoireistä (kuten urtikariasta) anafylaksiaan
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus
Hermosto	Huimaus, pistely, uneliaisuus, aistitoimintojen häiriöt, mukaan lukien parestesia ja heikentynyt tuntoaisti		Kouristuskohtaukset*, vapina, dystonia, nystagmus, pälvisokeus
Silmät			Valonvälähdykset, diplopia, näön heikkeneminen. Näön menetys, mukaan lukien pysyvät haitat**
Sydän			Bradykardia, takykardia, palpitaatiot, sydämen rytmihäiriöt, ohimenevät iskeemiset EKG-muutokset, sepelvaltimospasmi, angina pectoris, sydäninfarkti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
Verisuonisto	Ohimenevä verenpaineen nousu pian lääkkeen oton jälkeen. Punoitus		Hypotensio, Raynaudin oireyhtymä
Hengityselimet,	Hengenahdistus		

Elinjärjestelmä	Yleinen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
rintakehä ja välikarsina			
Ruuansulatuselimi- stö	Pahoinvointi ja oksentelu***		Iskeeminen koliitti, ripuli, dysfagia
Iho ja ihonalainen kudos			Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia		Niskajäykkyys, artralgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu, kuumotus tai kylmän tunne, puristava tunne (nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä, mutta saattavat olla voimakkaita ja esiintyä missä tahansa kehon osassa, rintakehä ja kaulan alue mukaan lukien). Heikotus, uupumus (molemmat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia sekä ohimeneviä).		Traumaperäinenkipu, tulehdusperäinenkipu
Tutkimukset		Vähäisiä muutoksia maksan toimintakokeissa on todettu ajoittain.	

*Osa ilmeni potilailla, joilla oli joko ollut aiemmin kouristuskohtauksia tai joilla oli samanaikainen kouristuskohtauksille altistava sairaus. Raportoitu myös potilaista, joilla ei ollut ilmeisiä altistavia tekijöitä.

**Näköhäiriöitä voi ilmetä myös migreenikohtauksen aikana.

***Ilmeni joillakin potilailla, mutta ei ole selvää, liittyykö tämä sumatriptaaniin vai taustalla olevaan sairauteen.

Naprokseeni

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos					Eosinofilia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytosis	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, anafylaktiset		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaiset	Harvinainen	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
				reaktiot, angioneuroottinen edeema		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia, nesteen kertyminen elimistöön			
Psyykkiset häiriöt			Mielialan muutokset, masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, kognitiivinen toimintahäiriö, unettomuus, unihäiriöt			
Hermosto		Päänsärky, huimaus, pyörrytys	Kouristukset		Aseptinen meningiitti, Parkinsonin taudin paheneminen	
Silmät		Näköhäiriöt				
Kuulo ja tasapainoelimen		Tinnitus, kuulohäiriöt		Kuulonalenema		
Sydän*)		Sydämen vajaatoiminnan paheneminen (turvotukset, hengenahdistus)	Palpitaatiot			
Verisuonisto*)					Vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsinat				Keuhkopöhö, astman paheneminen	Eosinofiilinen pneumoniitti	
Ruuansulatuselimistö**)	Ylävatsakipu, närästys, pahoinvointi, ummetus	Suutulehdus, ripuli, oksentelu, dyspepsia	Ruuansulatuskanavan haavaumat, verenvuodot ja /tai perforaatio		Sylkirauhas tulehdus, haimatulehdus	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinainen	Hyvin harvinaisen	Tuntematon
			t, verioksennus, veriuloste, ulseratiivisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen			
Maksa ja sappi			Maksaentsyymiarvojen suureneminen, keltaisuus	Toksinen maksatulehdus		
Iho ja ihonalainen kudokset		Kutina, ihottumat, urtikaria, lisääntynyt hikoilu, purppura, ekkymoosi		Hiustenlähtö, valoyliherkkyys, pseudoporfyria	Punajäkälän paheneminen, kyhmyruusun paheneminen, SLE- taudin paheneminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä.	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4) , lääkkeen aiheuttama toistopunoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskivut, lihasheikkous		
Munuaiset ja virtsatie					Verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, glomerulon efriitti, interstitiaali nefriitti, nephroottinen oireyhtymä, papillanekroosi	
Sukupuolielimet			Kuukautiset			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvainen	Hyvin harvainen	Tuntematon
limet ja rinnat			häiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsyneisyys	Jano			Kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*) Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella naprokseenin käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski.

**) Ruuansulatuskanava: Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruuansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla henkeä uhkaavia, etenkin iäkkäillä potilailla. Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista on raportoitu naprokseenin käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Naprokseenin yliannostuksen oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, uneliaisuus, huimaus, desorientaatio, ripuli, mahaverenvuoto, kouristuskohtaukset (harvoin), ohimenevät muutokset maksan toiminnassa, veren protrombiininiukkuus, apnea ja metaboliininen asidoosi.

Sumatriptaanin yliannostuksen oireet

Yli 400 mg:n oraalilla ja 16 mg:n subkutaanisilla annoksilla ei ole todettu muita haittavaikutuksia kuin mitä kohdassa 4.8 on mainittu.

Hoito

Naprokseenin yliannostuksen hoito

Potilaita hoidetaan tarvittaessa oireenmukaisesti. Potilaalle annetaan yhden tunnin kuluessa lääkehiiltä imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi.

Hemodialyysi ei alenna plasman naprokseenipitoisuutta, koska naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin. Hemodialyysi voi silti olla aiheellista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle

potilaalle, joka on ottanut naprokseenia. Hemodialyysillä voidaan nopeuttaa naprokseenin päämetaboliitin 6-O-demetyylinaprokseenin eliminaatiota.

H₂-salpaajaa tai protonipumpun estäjää on harkittava ruuansulatuskanavan komplikaatioiden ehkäisemiseksi. Riittävästä virtsanerityksestä on huolehdittava. Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava tarkkaan. Muut toimet voivat olla aiheellisia potilaan voinnin mukaan.

Sumatriptaatin yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava vähintään 10 tuntia ja tarvittaessa annettava tavanomaista tukihoidoa. Hemo- ja peritoneaalidialyysin vaikutuksesta plasman sumatriptaanipitoisuuksiin ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Migreenilääkkeet, selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC51

Vaikutusmekanismi

Nomigrin on sumatriptaanisuksinaattia ja naprokseeninatriumia sisältävä yhdistelmävalmiste. Molemmat vaikuttavat aineet oletettavasti lievittävät migreenisärkyä farmakologisesti erilaisten mekanismiansa kautta.

Sumatriptaani

Sumatriptaanin on osoitettu olevan spesifinen ja selektiivinen 5-hydroksitryptamiini-1D₁-reseptorin (5HT_{1D}) agonisti, jolla ei ole vaikutusta muihin 5HT-reseptorien alatyyppeihin (5HT₂–5HT₇).

Vaskulaarisia 5HT_{1D}-reseptoreja esiintyy pääasiassa kraniaalisissa verisuonissa, ja vasokonstriktio välittyy niiden kautta. Eläimillä sumatriptaani supistaa selektiivisesti kaulavaltimon verenkiertoa, mutta ei vaikuta aivojen verenvirtaukseen. Kaulavaltimo toimittaa verta ekstra- ja intrakraniaalisiin kudoksiin, kuten aivokalvoihin. Näiden suonien laajenemista ja/tai turvotusmuodostusta pidetään migreenin taustamekanismina ihmisillä.

Eläinkokeet viittaavat myös siihen, että sumatriptaani estää kolmoishermon aktiiviteettia. Yhdessä nämä molemmat vaikutukset (kraniaalinen vasokonstriktio ja kolmoishermon aktiiviteetin esto) saattavat selittää sumatriptaanin migreeniä estävän vaikutuksen ihmisissä.

Naprokseeni

Naprokseeni on tulehduskipulääke, jonka kuumetta alentava vaikutus on osoitettu klassisilla eläinkoemalleilla. Naprokseenin tulehdusta estävät vaikutukset tulevat esiin myös eläimillä, joilta on poistettu lisämunuaiset, mikä osoittaa ettei naprokseenin vaikutus välity aivolisäke-lisämunuaisakselin kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nomigrin-valmisteen teho ennako-oirein tai ilman niitä esiintyvän migreenin akuuttihoidossa aikuisilla osoitettiin kahdessa keskeisessä, kerta-annoksella ja rinnakkaisryhmillä tehdyssä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1 ja tutkimus 2), joissa käytettiin vertailuhoitoina lumelääkettä ja kumpaakin yksittäistä vaikuttavaa ainetta (sumatriptaania ja naprokseenia). Näihin kahteen tutkimukseen mukaan otetut tutkittavat olivat pääosin naisia (87 %) ja valkoihoisia (88 %), ja tutkittavien ikä oli keskimäärin 40 vuotta (vaihteluväli: 18–65 vuotta). Tutkittavia ohjeistettiin ottamaan kohtalaista tai vaikeaa kipua aiheuttavan migreenin hoitamiseksi yksi tabletti. Salvage-hoito ei ollut sallittu kahteen tuntiin annoksen ottamisen jälkeen. Rinnakkaisia ensisijaisia päätetapahtumia olivat Nomigrin-valmisteen paremmuus verrattuna lumelääkkeeseen kahden tunnin aikapisteessä annoksen ottamisen jälkeen seuraavien päätetapahtumien osalta: kivun lievittyminen (kivuton tai lievä kipu); fotofobian, fonofobian ja pahoinvoinnin ilmaantuvuus; sekä

Nomigrin-valmisteen paremmuus verrattuna kuhunkin yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen (sumatriptaaniin ja naprokseeniin), kun arviointiperusteena oli pitkäkestoinen kivuttomuus 24 tunnin aikapisteessä. Tutkittavat arvioivat päänsärkyään ja siihen liittyviä oireita (fotofobaa, fonofobaa, pahoinvointia ja oksentelua) kaksi tuntia yhden tutkimuslääkeannoksen ottamisen jälkeen. Päänsäryn lievittymiseksi määriteltiin päänsäryn lievittyminen kohtalaisesta tai vaikeasta kivusta lieväksi kivuksi tai kivuttomaksi. Pitkäkestoiseksi kivuttomuudeksi määriteltiin päänsäryn lievittyminen kohtalaisesta tai vaikeasta kivusta kivuttomaksi kahden tunnin aikapisteessä annoksen ottamisen jälkeen, kun lievä, kohtalainen tai vaikea kipu ei palannut ja kun salvage-hoitoa ei käytetty 24 tuntiin annoksen ottamisen jälkeen.

Yhteenveto tutkimusten 1 ja 2 tuloksista on taulukossa 1. Kummassakin tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joiden päänsärky oli lievittynyt kaksi tuntia hoidon jälkeen, oli merkittävästi suurempi Nomigrin-valmistetta 85 mg/500 mg saaneiden ryhmässä (65 % ja 57 %) kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä (28 % ja 29 %). Lisäksi niiden potilaiden osuus (%), jotka olivat ilman muita lääkkeitä kivuttomia vielä 24 tunnin kuluttua annoksen oton jälkeen, oli merkittävästi suurempi kerta-annoksen Nomigrin-valmistetta saaneiden ryhmässä (25 % ja 23 %) kuin lumelääkettä saaneiden (8 % ja 7 %) tai joko pelkästään sumatriptaania (16 % ja 14 %) tai pelkästään naprokseenia saaneiden ryhmässä (10 %).

Taulukko 1. Niiden aikuispotilaiden osuus (%), joiden kipu oli lievittynyt kahden tunnin aikapisteessä ja jotka olivat pitkään kivuttomia hoidon jälkeen^a

	Nomigrin 85 mg/500 mg	Sumatriptaani 85 mg	Naprokseeninatrium 500 mg	Lumelääke
Kipu lievittynyt kahden tunnin aikapisteessä				
Tutkimus 1	65 % ^b n = 364	55 % n = 361	44 % n = 356	28 % n = 360
Tutkimus 2	57 % ^b n = 362	50 % n = 362	43 % n = 364	29 % n = 382
Pitkäkestoinen kivuttomuus (2–24 tuntia)				
Tutkimus 1	25 % ^c n = 364	16 % n = 361	10 % n = 356	8 % n = 360
Tutkimus 2	23 % ^c n = 362	14 % n = 362	10 % n = 364	7 % n = 382

^a P-arvot on ilmoitettu vain ennalta määriteltujen vertailujen osalta

^b P < 0,05 vs. lumelääke ja 85 mg:n sumatriptaaniannos

^c P < 0,01 vs. lumelääke ja 85 mg:n sumatriptaaniannos ja naprokseeninatrium

Nomigrin-valmisteen annon jälkeen migreeniin liittyviä oireita, kuten fotofobaa, fonofobaa ja pahoinvointia, oli ilmennyt kahden tunnin aikapisteessä vähemmän ja salvage-hoidon käyttämisen todennäköisyys 24 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta oli pienempi kuin käytettäessä lumelääkettä.

Nomigrin oli tehokkaampi kuin lumelääke riippumatta mahdollisten ennako-oireiden esiintymisestä, hoitoa edeltäneen päänsäryn kestosta, tutkittavan sukupuolesta, iästä tai painosta tai samanaikaisesta ehkäisytablettien tai yleisten migreenin estolääkkeiden (kuten beetasalpaajien, epilepsialääkkeiden, trisyklisten masennuslääkkeiden) käytöstä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Nomigrin-valmisteen käytöstä migreeniin liittyvän päänsäryn hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmällä tehdyissä yhteisvaikutuksia ja biologista hyötyosuutta selvittäneissä vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa Nomigrin-yhdistelmävalmiste ei vaikuttanut merkittävästi sumatriptaanin ja naprokseenin biologiseen kokonaishyötyosuuteen erikseen annettuihin vaikuttaviin aineisiin verrattuna. Vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 16 tutkittavaa, yhdistelmänä annetun sumatriptaanin ja naprokseenin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaiset migreenikohtauksen ja migreenittömän jakson aikana.

Sumatriptaani

Kun Nomigrin-valmistetta annetaan migreenikohtauksen aikana, sumatriptaanisuksinaatin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) on noin 40 ng/ml ja T_{max} (mediaani) on 1,5 tuntia (vaihteluväli: 0,5–4,0 tuntia).

Nomigrin-valmisteen annon jälkeen naprokseenilla ei ollut merkittävää vaikutusta sumatriptaanin farmakokinetiikkaan. Nomigrin-valmisteen annon jälkeen altistus (AUC) sumatriptaanille on suhteessa sumatriptaanin annokseen. C_{max} on 17 % suurempi kuin annettaessa sumatriptaania (85 mg) yksinään terveille vapaaehtoisille.

Kaksi annosta kahden tunnin välein suurentaa sumatriptaanin C_{max} -arvon 1,6-kertaiseksi ja AUC-arvoa annosriippuvaisesti Nomigrin-valmisteen kerta-annokseen verrattuna.

Sumatriptaanisuksinaatin biologinen hyötyosuus on noin 14 %, mikä johtuu presysteemisestä (ensikierron) metaboliasta ja osittain epätäydellisestä imeytymisestä.

Naprokseeni

Nomigrin-valmisteen annon jälkeen naprokseenin huippupitoisuus saavutetaan myöhemmin ja C_{max} on 25 % pienempi kuin annettaessa naprokseenia yksinään terveille vapaaehtoisille. Kun Nomigrin-valmistetta annetaan migreenikohtauksen aikana, naprokseeninatriumin C_{max} on noin 50 µg/ml ja T_{max} (mediaani) on 6 tuntia (vaihteluväli: 3–16 tuntia), mikä on kirjallisuuden mukaan noin 3–5,5 tuntia myöhempi kuin naprokseenin kerta-annon jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti sumatriptaanin aiheuttamasta mahalaukun tyhjenemisen hidastumisesta.

Nomigrin-valmisteen annon jälkeen altistuminen (AUC) naprokseenille on suhteessa naprokseeniannokseen.

Nomigrin-valmisteen kerta-annokseen verrattuna kaksi annosta kahden tunnin välein suurentaa naprokseenin huippupitoisuuden (C_{max}) 1,5-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,6-kertaiseksi.

Naprokseeninatrium imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta, ja sen hyötyosuus *in vivo* on 95 %.

Anto aterian yhteydessä

Nomigrin-valmisteen ottaminen ruokailun yhteydessä ei vaikuta sumatriptaanisuksinaatin tai naprokseeninatriumin biologiseen hyötyosuuteen, mutta sumatriptaanisuksinaatin T_{max} saavutetaan noin 0,6 tuntia myöhemmin. Näiden tietojen perusteella Nomigrin voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Sumatriptaani

Sumatriptaanin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (14–21 %), ja keskimääräinen jakaantumistilavuus on 170 litraa.

Naprokseeni

Normaaleja annoksia käytettäessä naprokseenin sitoutuminen plasman proteiineihin on yli 99 %.

Biotransformaatio

Sumatriptaani

Sumatriptaani metaboloituu pääasiallisesti monoamiinioksidaasi-A:n välityksellä. Tärkein metaboliitti, sumatriptaanin indolietikkahappoanalogi, erittyy pääasiassa virtsaan, missä sitä on vapaana hapon ja glukuronidikonjugaattina. Sillä ei ole tunnettua 5HT₁- tai 5HT₂-aktiivisuutta. Vähäisempiä metaboliitteja ei ole tunnistettu.

Naprokseeni

30 % naprokseenista muuntuu maksassa (CYP 450 isoentsyymit 1A2, 2C8 ja 2C9) farmakologisesti inaktiiviseksi 6-O-demetyylinaprokseeniksi. Sekä naprokseeni että 6-O-demetyylinaprokseeni metaboloituvat edelleen glukuronidi- tai sulfaattikonjugaateiksi.

Eliminaatio

Sumatriptaani

Sumatriptaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma on noin 1 160 ml/min ja keskimääräinen munuaispuhdistuma noin 260 ml/min. Ei-renaalisen puhdistuman osuus kokonaispuhdistumasta on noin 80 %, mikä viittaa siihen, että sumatriptaanin eliminaatio tapahtuu pääasiallisesti monoamiinioksidaasi-A:n välittämää oksidatiivista metaboliitietä.

Naprokseeni

Annostuksen suurentuessa erittyminen virtsaan on nopeampaa kuin mitä lineaaristen prosessien perusteella voitaisiin olettaa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 11–15 tuntia. Noin 95 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa naprokseenina, 6-O-demetyylinaprokseenina tai näiden konjugaatteina.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa.

Sumatriptaani

Sumatriptaania ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Muu kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma on noin 80 % kokonaispuhdistumasta. Sumatriptaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Naprokseeni

Naprokseenin farmakokinetiikassa ei havaittu eroja puoliintumisajassa, viitteitä naprokseenin akkumulaatiosta tai vähentyneestä sitoutumisesta proteiineihin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Koska naprokseeni metaboloituu konjugaateiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta, on mahdollista, että naprokseenin metaboliitit voivat kumuloitua munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joskaan tämä ei ole kovin todennäköistä käytettäessä sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää jaksottaisesti esitetyn mukaisesti. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa käytettäessä sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa.

Sumatriptaani

Suun kautta annetun sumatriptaanin biologinen hyötyosuus voi suurentua merkittävästi potilaille, joilla on jokin maksasairaus. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC ja C_{max} suurenevät noin 80 % terveisiin tutkittaviin verrattuna. Sumatriptaanin farmakokineettinen profiili

keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh B) osoitti, että näillä potilailla sumatriptaanin pitoisuus plasmassa on suun kautta annetun annoksen (50 mg) jälkeen paljon suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Koska sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä sisältää 85 mg sumatriptaania, sen käyttöä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei suositella. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Naprokseeni

Naprokseeni on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu varsinaisissa kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa.

Sumatriptaani

Sumatriptaanin farmakokineettiset ominaisuudet eivät vaikuta eroavan iäkkäillä potilailla. Sumatriptaanin käyttöä iäkkäille ei kuitenkaan suositella, koska heillä on todennäköisemmin muita samanaikaisia sairauksia, heikentynyt maksan toiminta sekä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Naprokseeni

Naprokseenilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että vaikka naprokseenin kokonaispitoisuus plasmassa pysyy iäkkäillä potilailla muuttumattomana, sitoutumattoman osan osuus suurenee. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, vaikka on mahdollista, että vapaan naprokseenin pitoisuuden suureneminen voi liittyä joillakin iäkkäillä henkilöillä havaittuun annoksesta riippuvaan haittatapahtumien esiintymisen lisääntymiseen.

Etninen tausta

Etnisen taustan vaikutusta sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuus

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän toistuvan annoksen toksisuutta on tutkittu hiirillä enintään 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa. Sumatriptaanin ja naprokseenin toistuvien oraalisten annosten toksisuus hiirillä oli naprokseenin tunnetun toksisuuden kaltaista (kohteena ruuansulatuskanava ja munuaiset). Sumatriptaanin anto ei vaikuttanut toksisuustyyppeihin. Yleisesti ottaen naaraat olivat herkempiä naprokseenille kuin vastaavia annoksia saaneet uroshiiret. Tämä voi liittyä eroihin altistuksessa (C_{max}), joka oli naarailla yleensä suurempi (~1,5-kertainen) verrattuna vastaavia annoksia saaneisiin uroksiin. Kun naprokseenia annettiin yksinään ja yhdessä sumatriptaanin kanssa, urosrotilla ilmeni kuolemia, kun naprokseeniannos oli ≥ 100 mg/kg/vrk, ja naarailla, kun annos oli ≥ 50 mg/kg/vrk.

Pääasialliset toksisuustyyppit kohdistuivat mahaan ja munuusiin. Mahalaukussa muutoksia ilmeni pääasiassa mahanportin alueella rauhasmahassa (naarailla aina pohjukaissuoleen ja tyhjäsuoleen asti), ja niille oli ominaista eroosio ja haavaumat, joihin liittyi tulehdusta, sekä rauhasen liikakasvu yksilöillä, jotka olivat saaneet suuria annoksia naprokseenia yksinään tai yhdessä sumatriptaanin kanssa. Pääasialliseksi munuusiin kohdistuvaksi toksisuudeksi tunnistettiin kortikaalinen tubulusdilataatio (kun naprokseenia annettiin yksinään tai yhdessä sumatriptaanin kanssa). Haitaton annos (no observable adverse effect level, NOAEL) oli 100/30 mg/kg/vrk sumatriptaania/naprokseenia, kun naaras- ja uroshiirille annettiin oraalisia annoksia toistuvasti kerran vuorokaudessa. Keskimääräinen altistus (AUC_{0-inf}) hiirillä NOAEL-annoksella oli sumatriptaanin osalta 30–38-kertainen ja naprokseenin osalta 0,8–1,4 kertainen sumatriptaania ja naprokseenia sisältävän tabletin yhdestä kerta-annoksesta ihmiselle aiheutuvaan altistukseen verrattuna.

Genotoksisuus

Sumatriptaani ja naprokseeni annettuna erikseen ja yhdessä olivat negatiivisia bakteerien käänteismutaatiotestissä *in vitro* ja hiiren mikrotumamäärityksessä *in vivo*. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä oli negatiivinen hiiren lymfooman tymidiinikinaasitutkimuksessa *in vitro* riippumatta siitä, ilmenikö metabolista aktivaatiota. Naprokseeni yksinään ja yhdistelmänä sumatriptaanin kanssa oli positiivinen nisäkässoluilla tehdyssä klastogeenisuusmäärityksessä *in vitro* riippumatta siitä, ilmenikö metabolista aktivaatiota, mutta sumatriptaani yksinään oli negatiivinen näissä määrityksissä. Kun naprokseenin ja sumatriptaanin yhdistelmää annettiin vapaaehtoisille tutkittaville kahdesti päivässä 7 päivän ajan, ääreisveren lymfosyyteissä ei ilmennyt kromosomipoikkeamia.

Karsinogeenisuus

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmällä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Oraalisesti annetun sumatriptaanin karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa. Sumatriptaanin antoon liittyvästä kasvainten lisääntymisestä ei todettu viitteitä kummallakaan eläinlajilla. Oraalisesti annetun naprokseenin karsinogeenisuutta arvioitiin kahdessa rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Kummassakaan tutkimuksessa ei saatu näyttöä tuumorigeenisuudesta.

Hedelmällisyys

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Tutkimuksessa, jossa uros- ja naarasrotille annettiin päivittäin sumatriptaania oraalisesti ennen paritteluaikaa sekä sen aikana, hedelmällisyys laski parittelevien eläinten määrän vähenemisen seurauksena annoksilla 50–500 mg/kg/vrk. Suurin annos, jolla tätä löydöstä ei havaittu, oli 5 mg/kg/vrk tai noin puolet ihmisen oraalisesta annoksesta 100 mg kehon pinta-alan (mg/m²) perusteella laskettuna. Vastaavassa tutkimuksessa, jossa sumatriptaania annettiin ihon alle, ei havaittu viitteitä hedelmällisyyden heikkenemisestä, kun annos oli enintään 60 mg/kg/vrk (suurin tutkittu annos), mikä on noin 6 kertaa ihmisen oraallinen annos 100 mg kehon pinta-alan (mg/m²) perusteella laskettuna. Suurimman siedetyn naprokseeniannoksen oraalisella annolla uros- ja naarasrotille ennen paritteluaikaa ja sen aikana ei ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn. Naprokseenin vakaan tilan AUC-arvon arvioitiin olevan noin 0,6–0,8 ihmisen naprokseenialtistuksesta yhden sumatriptaani-naprokseenitabletin jälkeen.

Kehitystoksisuus

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmän kehitystoksisuutta (alkio-/sikiötoksisuutta) on selvitetty vain kaneilla tehdyissä tutkimuksissa.

Naprokseenin sekä sumatriptaanin ja naprokseenin oraallinen anto tiineille kaneille aiheutti emoon kohdistuvaa toksisuutta, sikiön painon pienenemistä sekä resorptioiden kokonaismäärän, varhaisvaiheen resorptioiden ja sikiökuolemien lisääntymistä. Emoon kohdistuva toksisuus ilmeni painon nousun vähenemisenä tai painon vähenemisenä tutkimuslääkejaksojen aikana sekä syödyn ruokamäärän pienemisenä. Sikiöiden paino (kasvu) oli merkitsevästi pienempi kaikilla emolle annetuilla annoksilla. Keskimääräinen resorptioiden kokonaismäärä poikuetta kohti, varhaisten resorptioiden lukumäärä poikuetta kohti sekä resorptoitujen sikiöiden lukumäärä poikuetta kohti suurenevät kaikissa annosryhmissä. Kolmen epämuodostumatyyppin – häntänikamien yhteensulautuminen, isoiloituneiden kammioväliseinän aukkojen sekä yhteisen valtimorungon ja siihen liittyvien sekundaaristen kammioväliseinän aukkojen – ilmaantuvuus lisääntyi hoitoryhmissä. Tässä tutkimuksessa ei tunnistettu NOEL-arvoa, ja pienintä tarkasteltua yhdistelmäannosta käytettäessä emojen altistus naprokseenille (AUC) oli pienempi tai sama kuin ihmiselle yhdestä sumatriptaani-naprokseenitabletista aiheutuva altistus.

Aiemmissä tutkimuksissa sumatriptaanin oraallinen anto tiineille rotille organogeneesin aikana aiheutti kaulan, rintakehän ja napanuoran verisuonten poikkeavuuksia, alkio-/sikiötoksisuutta, epämuodostumaoireyhtymien ilmaantuvuuden lisääntymistä sekä poikasten eloonjäännin vähenemistä. Suurin annos, jolla tätä löydöstä ei havaittu, oli noin 60 mg/kg/vrk, mikä on noin 6-kertainen ihmiselle

suositeltuun enimmäisannokseen 100 mg nähden kehon pinta-alan perusteella (mg/m²). Naprokseenin (25 mg/kg/vrk) oraalinen anto tiineille rotille organogeneesin aikana aiheutti elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän pienenemistä, munasolujen tuhoutumisen lisääntymistä (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja kaulakylkiluun esiintymisen lisääntymistä merkittävän maternaalisen toksisuuden seurauksena. Tiineiden emojen altistus naprokseenille vakaassa tilassa oli 0,6–0,8-kertainen verrattuna ihmisen naprokseenialtistukseen yhden sumatriptaani-naprokseenitabletin jälkeen. Naprokseenin pitoisuus plasmassa oli sikiöllä noin 0,6-kertainen emon pitoisuuksiin verrattuna.

Peri- ja postnataalin lisääntymistoksisuus

Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmällä ei ole tehty pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Sumatripaanin oraaliseen antoon gestaation myöhäisvaiheen ja laktaation aikana liittyi poikasten eloonjäännin vähenemistä. Suurin annos, jolla tätä löydöstä ei havaittu, oli 100 mg/kg/vrk eli noin 10-kertainen ihmisen suurimpaan kehon pinta-alan perusteella (mg/m²) suositeltuun oraaliseen annokseen 100 mg nähden. Naprokseenin oraaliseen antoon gestaation ja laktaation aikana liittyi F1-sukupolven jälkeläisten elinkykyisyyden heikkeneminen ja painon aleneminen, kypsymisen viivästymistä ja elävänä syntyneiden F₂-poikueiden koon vähäistä pienenemistä. Naprokseenin vakaan tilan AUC-arvon F₀-emoilla arvioitiin olevan noin 0,6–0,8-kertainen verrattuna ihmisen naprokseenialtistukseen yhden sumatriptaani-naprokseenitabletin jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Natriumvetykarbonaatti
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Talkki

Päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Purkki: 3 vuotta.
Läpipainopakkaus: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa on polypropeenista (PP) valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki: 9 tablettia.

Purkissa on piidioksidigeeliä sisältävä säiliö ja PET-jousi.

PVC/Alu/OPA/Alu-läpipainopakkaus: 3 ja 9 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38713

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.7.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nomigrin 85 mg/500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 119 mg sumatriptansuccinat motsvarande 85 mg sumatriptan och 500 mg naproxennatrium motsvarande 457 mg naproxen.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 60 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Kapselformad, mellanblå filmdragerad tablett med längd, bredd och tjocklek på 19 mm x 10 mm x 7 mm och märkt "85/500" på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nomigrin är indicerat för att behandla fasen med huvudvärk vid migränanfall med eller utan aura hos vuxna där behandling med en produkt med en aktiv substans har varit otillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Nomigrin är indicerat för akut behandling av migränanfall och ska inte användas profylaktiskt. Den rekommenderade dosen av sumatriptan/naproxen ska inte överskridas.

Sumatriptan/naproxen bör ges så tidigt som möjligt vid begynnande tecken på migränhuvudvärk, men det är effektivt under vilket skede som helst under huvudvärksfasen.

Rekommenderad dos för vuxna är en tablett sumatriptan/naproxen 85 mg/500 mg.

Om patienten inte svarar på första dosen av sumatriptan/naproxen ska inte en andra dos tas för samma anfall.

Om patienten har svarat på första dosen men symtomen återkommer, kan en andra dos ges förutsatt att det gått minst två timmar mellan doseringstillfällena.

Den maximala rekommenderade dosen under en 24-timmarsperiod är 2 tabletter, som tas med minst 2 timmars mellanrum.

Säkerheten för att behandla i genomsnitt mer än 5 migränanfall under en 30-dagarsperiod har inte fastställts.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för sumatriptan/naproxen hos barn under 18 år har inte fastställts.

Äldre (över 65 år)

Sumatriptan/naproxen har inte studerats hos geriatriska patienter och dess användning i denna population kan inte rekommenderas. Det är mer troligt att äldre patienter har åldersrelaterad nedsatt lever- och njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Den effekt som nedsatt leverfunktion kan ha på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med måttlig till svår (Child-Pugh-klass B och C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Sumatriptan/naproxen rekommenderas inte till patienter med mild nedsatt leverfunktion (Child Pugh A). Om det finns ett behov av att använda sumatriptan/naproxen till patienter med lätt nedsatt leverfunktion bör endast en dos användas inom en 24-timmarsperiod och patienten bör övervakas under behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Den effekt som nedsatt njurfunktion kan ha på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med GFR lägre än 30 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.3). Hos patienter med mild eller måttlig nedsatt njurfunktion bör endast en dos administreras inom en 24-timmarsperiod och njurfunktionen bör övervakas under behandlingen.

Administreringsätt

Oral användning.

Nomigrintabletter ska sväljas hela med vatten. Tablettorna får inte delas, krossas eller tuggas då detta kan påverka den optimala hastigheten av läkemedelsabsorptionen. Nomigrintabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med

- svår hjärtsvikt, historik av myokardinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals angina), perifer kärlsjukdom eller symtom eller tecken som överensstämmer med ischemisk hjärtsjukdom
- historik av ischemisk stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), eftersom dessa patienter löper högre risk för ischemisk stroke
- tidigare påvisade överkänslighetsreaktioner (t.ex. nasala polyper, astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot ibuprofen, acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dessa reaktioner är potentiellt dödliga. Allvarliga anafylaktiska reaktioner av naproxen har rapporterats hos sådana patienter.
- historik av övre gastrointestinala blödningar eller perforering, relaterad till tidigare NSAID-behandling
- aktivt akut magsår eller gastrointestinal blödning eller återkommande tidigare episoder (två eller flera distinkta episoder av påvisad sårbildning eller blödning)
- måttlig eller svår hypertoni eller lindrig okontrollerad hypertoni
- gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet, GFR <30 ml/min/1,73 m²)
- måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Sumatriptan/naproxen får inte användas

- samtidigt med ergotamin, eller derivat av ergotamin (inklusive metysergid) eller någon triptan/5-hydroxytryptamin₁ (5-HT₁) receptoragonist
- samtidigt med reversibla (t.ex. moklobemid) eller irreversibla (t.ex. selegilin) monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5)
- inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- under den sista trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Sumatriptan/naproxen ska endast användas i de fall en migrändiagnos är helt säkerställd.

Sumatriptan/naproxen är inte indicerat för behandling av hemiplegisk, basilar eller oftalmoplegisk migrän.

Innan behandling med sumatriptan/naproxen påbörjas bör potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd (t.ex. stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA)) uteslutas ifall patienten uppvisar atypiska symtom eller om de inte tidigare har fått en adekvat diagnos för användning av sumatriptan.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan). Patienter som behandlas med NSAID under lång tid ska genomgå regelbunden medicinsk övervakning för att monitorera biverkningar. Enligt International Headache Society (IHS) kan regelbundet intag av akut eller symtomatisk migränmedicin i mer än 9 dagar per månad och mer än 3 månader predisponera till läkemedelsinducerad huvudvärk (MOH). Det brukar, men inte alltid, lösa sig efter att överanvändningen upphör.

Cardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Sumatriptan

Sumatriptan, en komponent i Nomigrin, kan orsaka koronar vasospasm.

Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hypertoni, ischemisk kranskärslsjukdom, hjärtarytmier och patienter med myokardinfarkt i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Sumatriptan/naproxen rekommenderas inte till patienter med en familjehistoria av eller riskfaktorer för kranskärslsjukdom.

Sumatriptan kan associeras med övergående symtom såsom bröstsmärta och tryck över bröstet som kan vara intensiva och stråla upp mot svalget (se avsnitt 4.8). Vid misstanke om att sådana symtom tyder på ischemisk hjärtsjukdom, ska inga fler doser av sumatriptan ges och lämplig utvärdering ske.

Sumatriptan ska inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom, inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel, utan att en utvärdering av eventuell kardiovaskulär sjukdom först gjorts (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas hos postmenopausala kvinnor, samt män över 40 år med dessa riskfaktorer. Denna utvärdering identifierar dock inte alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga kardiovaskulära sjukdomstillstånd inträffat hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom.

Sumatriptan bör ges med försiktighet till patienter med mild kontrollerad hypertoni eftersom övergående blodtrycksstegring och ökad perifer vaskulär resistens har observerats hos ett litet antal patienter (se avsnitt 4.3).

Naproxen

Naproxennatrium, en komponent in Nomigrin, är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID). Användning av vissa NSAID är associerad med en ökad förekomst av kardiovaskulära biverkningar (såsom myokardinfarkt, stroke eller trombotiska händelser) som kan vara dödliga. Risken kan öka med användningstiden. Patienter med hjärt-kärlsjukdom eller riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom kan löpa större risk.

Användning av NSAID, såsom naproxennatrium, som är en komponent i Nomigrin, kan främja natriumretention på ett dosberoende sätt, genom en njurmekanism, vilket kan resultera i förhöjt blodtryck och/eller försämring av kronisk hjärtsvikt.

Information från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsanvändning) kan medföra en lite ökad risk för trombos i artärerna (t.ex. myokardinfarkt eller stroke). Även om epidemiologiska data tyder på att användningen av naproxen (1 000 mg dagligen) kan medföra en lägre risk, kan viss risk inte helt uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med naproxen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan en längre tids behandling hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation

Naproxen

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat när som helst behandlingens gång, med eller utan varningssymtom eller tidigare händelser av allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre vid högre doser hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Patienter med nämnda riskfaktorer bör börja behandling på lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, men också för patienter som behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel, som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare haft problem med gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, bör rapportera ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen. Försiktighet bör iaktas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för sårbildning eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Behandling med naproxen ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration. (se avsnitt 4.3). NSAID bör ges med försiktighet till patienter med anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) då dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Serotonergt syndrom

Sumatriptan

Det föreligger sällsynta fallrapporter efter marknadsföring som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid samtidig behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och sumatriptan. Serotonergt syndrom har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Om samtidig behandling med sumatriptan och ett SSRI/SNRI-preparat är kliniskt motiverad bör patienten följas upp på lämpligt sätt (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudbiverkningar

Naproxen

Exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med behandling med naproxen (se avsnitt 4.8). Patienter verkar ha den största risken för dessa reaktioner i början av behandlingen. I de flesta fall inträffade reaktionen under första behandlingsmånaden. Om tecken och symtom som

tyder på dessa reaktioner uppträder ska Nomigrin omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, eller TEN eller DRESS vid användning av Nomigrin får behandling med Nomigrin inte återupptas utan ska avbrytas permanent.

Hematologiska reaktioner

Naproxen

Naproxen minskar trombocyttaggregationen och förlänger blödningstiden. Patienter som har koagulationsrubbningar eller som får läkemedelsbehandling som stör hemostas bör observeras noggrant om naproxeninnehållande produkter administreras (se avsnitt 4.5).

Epileptiska anfall

Sumatriptan

Sumatriptan ska ges med försiktighet till patienter med anamnes på epileptiska anfall eller andra riskfaktorer som sänker kramptröskeln, eftersom epileptiska anfall rapporterats i samband med sumatriptan (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner

Sumatriptan

Patienter med känd överkänslighet för sulfonamider kan reagera på sumatriptan med en allergisk reaktion som kan variera från överkänslighet i huden till anafylaxi. Belägg för korskänslighet är begränsad varför försiktighet bör iaktas innan behandling med sumatriptan påbörjas hos dessa patienter.

Naproxen

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga individer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma både hos patienter med och utan tidigare överkänslighet eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID eller naproxeninnehållande produkter. De kan också förekomma hos individer med angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper. Anafylaktoida reaktioner som anafylaxi kan ha ett dödligt utfall.

Effekter på njurarna

Naproxen

Uttorkning vid användning av ett antiinflammatoriskt analgetikum (dvs. NSAID) ökar risken för akut njursvikt, varpå patientens eventuella uttorkning bör korrigeras innan behandling med naproxen påbörjas. Behandlingen med naproxen bör inledas med försiktighet hos patienter med betydande uttorkning i anamnesen. Liksom andra antiinflammatoriska analgetika har långtidsbehandling med naproxen orsakat njurpapillär nekros och andra patologiska njurförändringar.

Administrering av ett NSAID kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och utlösa njursvikt. Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt, leverdysfunktion, de som tar diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare, angiotensin II-receptorantagonister och äldre. Njurfunktionen bör också övervakas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2).

Det har rapporterats om nedsatt njurfunktion, njursvikt, akut interstitiell nefrit, hematuri, proteinuri, njurpapillär nekros och ibland nefrotiskt syndrom i samband med naproxen.

Andningsbesvär

Naproxen

Försiktighet krävs om det administreras till patienter som lider av eller tidigare har haft bronkialastma eller allergisk sjukdom eftersom NSAID har rapporterats utlösa bronkospasm hos sådana patienter.

Äldre

Naproxen

Äldre och/eller sköra patienter har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforationer som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2). Långvarig användning av NSAID hos dessa patienter rekommenderas inte. Om långvarig behandling krävs ska patienterna följas upp regelbundet.

Användning till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Naproxen

Som med andra NSAID kan förhöjningar av ett eller flera leverfunktionstester förekomma. Leveravvikelse kan vara resultatet av överkänslighet snarare än direkt toxicitet. Allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och hepatit (vissa fall av hepatit har varit dödliga) har rapporterats med detta läkemedel liksom med andra NSAID. Korsreaktivitet har rapporterats.

Hos patienter med njurinsufficiens måste naproxen administreras med yttersta försiktighet, särskilt om det gäller en långtidsbehandling. Också tillräcklig diures måste tas om hand.

Vid minskad njurperfusion rekommenderas att övervaka njurfunktionen före och under behandlingen med naproxen.

Sumatriptan

Sumatriptan bör administreras med försiktighet till patienter med tillstånd som signifikant kan påverka absorptionen, metabolismen eller utsöndringen av läkemedlen, t.ex. nedsatt leverfunktion (Child Pugh grad A eller B; se avsnitt 4.2 och 5.2) eller njurfunktion.

Kombination med andra NSAID

Naproxen

Kombinationen av naproxeninnehållande produkter och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, rekommenderas inte på grund av de kumulativa riskerna för att inducera allvarliga NSAID-relaterade biverkningar.

Okulära effekter

Naproxen

I sällsynta fall har okulära avvikelser (se avsnitt 4.8) rapporterats hos användare av NSAID, vilket inkluderar naproxen, även om ett orsakssamband inte kunde fastställas. Patienter, hos vilka synstörningar uppstår under behandlingen med naproxen, bör genomgå en oftalmologisk undersökning.

Andra varningar

Sumatriptan

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och växtbaserade preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Naproxen

Naproxens antipyretiska och antiinflammatoriska verkningar kan minska feber och inflammation, och därigenom minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

Långvarig användning av någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan göra dem värre. Om denna situation upplevs eller misstänks, bör medicinsk rådgivning inhämtas och behandlingen bör avbrytas. Diagnosen läkemedelsinducerad huvudvärk (MOH) bör misstänkas hos patienter som har

frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandade bindvävsrubbningar kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Hos ett fåtal patienter har ett lindrigt perifert ödem rapporterats.

Ingen natriumretention har observerats med metabola studier, men det kan inte uteslutas att vissa patienter med (förmodligen) onormala hjärtfunktioner löper större risk att visa detta biverkningssymptom.

Om huden blir ömtålig, om blåsor eller andra symtom uppstår som tyder på pseudoporfyri, måste behandlingen avbrytas och patienten bör noggrant övervakas.

I undantagsfall kan varicella orsaka allvarliga infektionskomplikationer i hud och mjuk vävnad. Än idag kan NSAID:s bidragande roll i förstärkningen av dessa infektioner inte uteslutas. Det rekommenderas därför att undvika användning av naproxen vid varicella.

Äldre patienter

Försiktighet ska iakttas när höga doser av naproxen ges till äldre patienter, eftersom det finns indikationer på att mängden icke-proteinbundet naproxen ökar hos dessa patienter.

Äldre patienter upplever oftare biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforering, som kan vara dödlig (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 60 mg natrium per tablett, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för en vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har inte utförts med Nomigrin och andra läkemedel. Interaktioner med Nomigrin förväntas återspegla de för de enskilda komponenterna.

Ergotamin och triptan/5-HT₁-receptoragonister

Sumatriptan

Ergotamininnehållande läkemedel har rapporterats orsaka förlängda vasospastiska reaktioner. Eftersom det finns en teoretisk grund för att dessa effekter är additiva, är ergotamininnehållande läkemedel eller läkemedel av ergotamintyp (som dihydroergotamin eller metysergid) kontraindicerade inom 24 timmar efter administrering av sumatriptan/naproxen (se avsnitt 4.3).

Administrering av sumatriptan/naproxen med andra 5-HT₁-agonister har inte utvärderats hos migränpatienter. Eftersom en ökad risk för koronar vasospasm är en teoretisk möjlighet vid samtidig administrering av 5-HT₁-agonister, är användning av dessa läkemedel inom 24 timmar efter varandra kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Monoaminoxidashämmare

Sumatriptan

I studier utförda på ett begränsat antal patienter minskade MAO-hämmare clearance av sumatriptansuccinat, vilket signifikant ökar den systemiska exponeringen. Därför är behandling med sumatriptan/naproxen kontraindicerad hos patienter som får MAO-hämmare och inom 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare

Sumatriptan

Det har förekommit sällsynta rapporter efter marknadsföring som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av SSRI och sumatriptan. Serotonergt syndrom har också rapporterats efter samtidig behandling med triptaner och SNRI (se avsnitt 4.4).

Naproxen

Det finns en ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4) när SSRI kombineras med NSAID.

Antikoagulantia

Naproxen

Det anses osäkert att ta NSAID-preparat i kombination med antikoagulantia som warfarin eller heparin såvida det inte är under direkt medicinsk övervakning, eftersom NSAID-läkemedel kan förstärka effekten av antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Naproxen

Försiktighet bör iakttas när metotrexat ges samtidigt på grund av möjlig förstärkning av dess toxicitet, eftersom naproxen, bland andra NSAID, har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell.

Hjärtglykosider

Naproxen

NSAID kan öka plasmanivåerna av hjärtglykosid vid samtidig administrering med hjärtglykosider såsom digoxin. Ökad övervakning och dosjusteringar av digitalisglykosider kan vara nödvändiga under och efter samtidig NSAID-behandling.

Litium

Sumatriptan

Samtidig användning av sumatriptan och litium kan öka risken för serotonergt syndrom.

Naproxen

Övervakning av plasmalitiumkoncentrationer rekommenderas när ett NSAID stoppas eller påbörjas, eftersom ökade litiumkoncentrationer kan förekomma.

Ciklosporin

Naproxen

Som med alla NSAID rekommenderas försiktighet när ciklosporin administreras samtidigt på grund av den ökade risken för nefrotoxicitet.

Takrolimus

Naproxen

Det finns en möjlig risk för nefrotoxicitet när NSAID ges tillsammans med takrolimus.

Acetylsalicylsyra

Naproxen

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen i mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten och denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad naproxenbehandling. Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte känd.

Trombocyttaggregationshämmare

Naproxen

Det finns en ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4) när trombocythämmande medel kombineras med NSAID.

Experimentella studier har funnit att klopidogrel ökar naproxen-inducerad gastrointestinal blodförlust. Detta kommer sannolikt att gälla alla NSAID.

NSAID bör inte kombineras med tiklopidin på grund av den ytterligare hämningen av trombocytfunktionen.

Laboratorietester

Sumatriptans/naproxens förmåga att interferera med vanliga kliniska laborietester har inte undersökts.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinat är inte känt för att störa vanliga kliniska laborietester.

Naproxen

Behandlingen med naproxen bör tillfälligt avbrytas 48 timmar innan binjurefunktionstester utförs, eftersom naproxen artefaktiskt kan störa vissa tester för 17-ketogena steroider. På liknande sätt kan naproxen störa vissa analyser av urin 5-hydroxiindolättiksyra.

Naproxen kan minska trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden. Denna effekt bör hållas i åtanke när blödningstider bestäms.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Naproxen

Hämning av prostaglandinsyntesen kan negativt påverka graviditeten och/eller den embryonala/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschisis efter användning av prostaglandinsynteshämmare i de tidiga stadierna av graviditeten. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Det är accepterat att risken ökar med dosen och behandlingens längd.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av naproxen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/stängning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion som kan utvecklas till njursvikt med minskad mängd fostervatten (se ovan och nedan).

I slutet av graviditeten utsätts modern och nyfödd för:

- eventuell förlängning av blödningstiden, en anti-aggregationseffekt, som kan uppstå redan vid mycket låga doser
- hämning av sammandragningen av livmodern vilket resulterar i en försenad eller förlängd förlossning.

Sumatriptan

Data insamlat efter marknadsföringen av användningen av sumatriptan under graviditetens första trimester hos över 1 000 kvinnor finns tillgängligt. Även om uppgifterna inte innehåller tillräcklig information för att dra definitiva slutsatser, pekar de inte på en ökad risk för medfödda defekter. Erfarenhet av användning av sumatriptan under andra och tredje trimestern är begränsad.

Sumatriptan/naproxen

Nomigrin bör inte användas under första och andra trimestern av graviditeten såvida detta inte är absolut nödvändigt. Om Nomigrin används av en kvinna som försöker bli gravid eller under första eller andra trimestern av graviditeten ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för naproxen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Nomigrin ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks. Nomigrin är kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Amning

Båda aktiva komponenterna i Nomigrin, sumatriptan och naproxennatrium, har rapporterats utsöndras i bröstmjolk. På grund av eventuell risk för biverkningar av dessa läkemedel hos nyfödda, ska användning av Nomigrin hos ammande mödrar undvikas. All eventuell utpumpad bröstmjolk under minst 12 timmar efter behandlingen ska kasseras.

Fertilitet

Användningen av naproxen likt alla läkemedel som är kända för att hämma syntesen av cyklooxygenas/prostaglandin, kan försämra fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning av infertilitet, bör utsättande av naproxen övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Nomigrin kan orsaka dåsigthet och yrsel, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Eftersom Nomigrin innehåller både sumatriptansuccinat och naproxennatrium kan samma mönster av biverkningar som rapporterats för dessa enskilda komponenter förekomma med kombinationsprodukten.

Allvarliga hjärthändelser inklusive några som har varit dödliga har inträffat efter användning av 5-HT₁-agonister, såsom sumatriptan. Dessa händelser är mycket sällsynta och de flesta har rapporterats hos patienter med riskfaktorer för kranskärslsjukdom (CAD). Händelser som rapporterats har inkluderat koronarvasospasm, övergående myokardischemi, myokardinfarkt, ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

De vanligaste biverkningarna som uppstår med NSAID, såsom naproxen är gastrointestinala varav magsår med eller utan blödning är den allvarligaste. Dödsfall har inträffat särskilt hos äldre.

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos vuxna med sumatriptan/naproxen i kliniska prövningar (incidens $\geq 2\%$) var: yrsel, somnolens, parestesi, illamående, muntorrhet, dyspepsi, obehag i bröstet. Inga nya säkerhetsfynd identifierades under behandling med sumatriptan/naproxen jämfört med den etablerade säkerhetsprofilen för de enskilda substanserna.

Biverkningar i tabellform

Frekvenserna definierades som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Sumatriptan

Klassificering av Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner som sträcker sig från kutan överkänslighet (som urtikaria) till anafylaxi
Psykiska störningar			Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, stickningar, dåsighet, känselstörningar inklusive parestesi och hypoestesi		Kramper*, tremor, dystoni, nystagmus, skotom
Ögon			Flimrande, diplopi, nedsatt syn. Synförlust inklusive permanenta defekter**
Hjärtat			Bradykardi, takykardi, hjärtklappning, hjärtarytmier, övergående ischemiska EKG-förändringar, koronarvasospasm, angina, myokardinfarkt (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Blodkär	Övergående ökning av blodtrycket strax efter behandlingen, blodvallningar		Hypotension, Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné		
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar***		Ischemisk kolit, diarré, dysfagi
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi		Nackstelhet, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta, förnimmelser av värme eller kyla, tryck eller täthet (dessa händelser är vanligtvis		Smärttrauma aktiverat, smärtinflammation aktiverad

Klassificering av Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	övergående och kan vara intensiva och påverka vilken del av kroppen som helst, inklusive bröstet och halsen). Svaghetskänsla, trötthet (båda tillstånden är oftast milda till måttliga i intensitet och övergående)		
Undersökningar		Mindre störningar i leverfunktionstester har ibland observerats	

*Vissa har förekommit hos patienter med antingen en historia av anfall eller samtidiga tillstånd som predisponerar för anfall. Det finns även rapporter om patienter där inga sådana predisponerande faktorer är uppenbara.

**Synstörningar kan även uppstå under själva migränanfallet.

***Förekom hos vissa patienter men det är oklart om detta är relaterat till sumatriptan eller det underliggande tillståndet.

Naproxen

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet					Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem		
Metabolism och nutrition			Hyperkalemi, vätskeretention			
Psykiska störningar			Humörförändringar, depression, nedsatt			

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			koncentration sförmåga, kognitiv störning, sömlöshet, sömnstörning			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, dåsighet	Kramper		Aseptisk meningit, försämring av Parkinsons sjukdom	
Ögon		Synstörningar				
Öron och balansorgan		Tinnitus, hörselproblem		Hörselnedsättning		
Hjärtat*)		Försämring av hjärtsvikt (ödem, dyspné)	Hjärtklappning			
Blodkärler*)					Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lungödem, försämring av astma	Eosinofil pneumonit	
Magtarmkanalen**)	Smärta i övre delen av buken, halsbränna, illamående, förstoppning	Stomatit, diarré, kräkningar, dyspepsi	Gastrointestinala sår, blödningar och/eller perforationer, hematemes, melena, förvärring av ulcerös kolit och Crohns sjukdom		Sialadenit, pankreatit	
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymnivåer, gulsot	Toxisk hepatit		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, hudutslag, urtikaria, ökad svettning, purpura, ekkymos		Håravfall, ljuskänslighet, pseudoporfyri	Förvärring av lichen planus, förvärring av erythema nodosum, förvärring av lupus erythematosus disseminat	Läkemedelreaktion med eosinofili och systemiska symtom

Klassificering av Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					us (SLE), toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom.	(DRESS) (se avsnitt 4.4), fixt läkemedels utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Myalgi, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar					Hematuri, njursvikt, glomerulonefrit, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, papillärenekros.	
Reproduktionorgan och bröstkörtel			Menstruationsstörning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället		Trötthet	Törst			Pyrexia

Beskrivning av utvalda biverkningar

*) Ödembildning, högt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med behandling med NSAID.

Information från kliniska studier samt epidemiologiska data tyder på att användning av naproxen, särskilt i höga doser och vid långvarig användning, kan vara associerad med en något ökad risk för trombos i artärerna (till exempel myokardinfarkt eller stroke).

**) Mag-tarmkanalen: De vanligaste observerade biverkningarna är relaterade till mag-tarmkanalen. Sår, perforationer och gastrointestinala blödningar kan uppstå. Dessa kan ibland vara livshotande, särskilt för äldre personer. Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, halsbränna, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit och exacerbation av kolit eller Crohns sjukdom har rapporterats efter användning av naproxen. Gastrit har observerats mer sällan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom relaterade till överdosering av naproxen

Symtom på överdosering kan bestå av illamående, kräkningar, smärta i magregionen, dåsigheit, yrsel, desorientering, diarré, magblödning, kramper (sällan), övergående förändringar i leverfunktioner, hypotrombinemi, njursvikt, apné och metabol acidosis.

Symtom relaterade till överdosering av sumatriptan

Doser över 400 mg oralt och 16 mg subkutant associerades inte med andra biverkningar än de som nämns i avsnitt 4.8.

Behandling

Behandling relaterad till överdosering av naproxen

Patienter ska behandlas symtomatiskt efter behov. Aktivt kol bör administreras till patienten inom en timme för att hämma absorptionen och för att avbryta den enterohepatiska cirkulationen.

Hemodialys minskar inte plasmakoncentrationen av naproxen på grund av den höga graden av proteinbindning. Hemodialys kan dock fortfarande vara lämpligt för en patient med njursvikt som har tagit naproxen. Hemodialys kan påskynda elimineringen av huvudmetaboliten av naproxen, 6-O-demetylnaproxen.

Administrering av en H₂-blockerare eller protonpumpshämmare bör övervägas för att förhindra gastrointestinala komplikationer. God urinproduktion bör säkerställas. Njur- och leverfunktion bör noggrant övervakas. Andra åtgärder kan indikeras av patientens kliniska tillstånd.

Behandling relaterad till överdosering av sumatriptan

Om överdosering inträffar ska patienten övervakas i minst 10 timmar och standardstödande behandling tillämpas vid behov. Det är okänt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på plasmakoncentrationerna av sumatriptan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid migrän, selektiva serotonin(5HT₁)agonister, ATC-kod: N02CC51

Verkningsmekanism

Nomigrin är en fast doskombination av sumatriptansuccinat och naproxennatrium, som var och en förmodligen bidrar till att lindra migränsmärta genom farmakologiskt olika verkningsmekanismer.

Sumatriptan

Sumatriptan har visats vara en specifik och selektiv 5-hydroxitryptamin 1D1 (5HT_{1D})-receptoragonist utan effekt på andra 5HT-receptorsubtyper (5HT₂-5HT₇).

Den vaskulära 5HT_{1D}-receptorn finns övervägande i kranieella blodkärl och vasokonstriktion sker via dessa receptorer. Hos djur drar sumatriptan selektivt ihop den arteriella carotiscirkulationen men förändrar inte cerebralt blodflöde. Den arteriella carotiscirkulationen tillför blod till de extrakraniella och intrakraniella vävnaderna såsom hjärnhinnorna och utvidgning av och/eller ödembildning i dessa kärl tros vara den underliggande mekanismen för migrän hos människor.

Dessutom tyder bevis från djurstudier på att sumatriptan hämmar trigeminusnervens aktivitet. Båda dessa effekter (kraniell vasokonstriktion och hämning av trigeminusnervens aktivitet) kan bidra till sumatriptans anti-migränverkan hos människa.

Naproxen

Naproxen är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) med antipyretiska egenskaper, vilket har visats i klassiska djurförsökssystem. Naproxens antiinflammatoriska effekt har påvisats även hos adrenalectomerade djur, vilket indikerar att mekanismen inte medieras via hypofysens binjureaxel.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Nomigrin vid akut behandling av migrän med eller utan aura hos vuxna påvisades i två pivotala, randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier med parallella grupper och singeldos (studie 1 och studie 2) där placebo och varje enskild aktiv komponent (sumatriptan och naproxen) användes som jämförelsebehandlingar. Försökspersonerna som deltog i dessa två studier var huvudsakligen kvinnor (87 %) och vita (88 %) med en medelålder på 40 år (intervall: 18 till 65 år). Försökspersonerna instruerades att behandla migrän med måttlig till svår smärta med 1 tablett. Ingen rescue-läkemedelsbehandling tilläts inom 2 timmar efter dosintag. De koprimära effektmåten inkluderade överlägsenhet hos Nomigrin jämfört med placebo vid 2 timmar efter dosintag för följande effektmått: smärtlindring (ingen eller lindrig smärta), förekomst av fotofobi, fonofobi och illamående; samt överlägsenhet hos Nomigrin jämfört med de enskilda komponenterna (sumatriptan och naproxen) för oavbruten smärtfrihet vid 24 timmar. Försökspersonerna utvärderade sin huvudvärksmärta och tillhörande symtom på fotofobi, fonofobi, illamående och kräkningar 2 timmar efter att ha tagit en dos studieläkemedel. Huvudvärkslindring definierades som en minskning av huvudvärkens svårighetsgrad från måttlig eller svår smärta till lindrig eller ingen smärta. Oavbruten smärtfrihet definierades som en minskning av huvudvärkens svårighetsgrad från måttlig eller svår smärta till ingen smärta vid 2 timmar efter dosintag utan återkomst av lindrig, måttlig eller svår smärta och utan användning av rescue-läkemedelsbehandling under 24 timmar efter dosintag.

Resultaten från studie 1 och 2 sammanfattas i tabell 1. I båda prövningarna var andelen patienter som uppnådde smärtlindring av huvudvärk 2 timmar efter behandling signifikant högre hos patienter som fick Nomigrin 85 mg/500 mg (65 % och 57 %) jämfört med dem som fick placebo (28 % och 29 %). Andelen patienter som förblev smärtfria utan användning av andra läkemedel under 24 timmar efter dosintag var också signifikant högre hos patienter som fick en singeldos av Nomigrin (25 % och 23 %) jämfört med dem som fick placebo (8 % och 7 %) eller antingen enbart sumatriptan (16 % och 14 %) eller naproxen (10 %).

Tabell 1. Andel vuxna patienter med smärtlindring vid 2 timmar och oavbruten smärtfrihet efter behandling^a

	Nomigrin 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxennatrium 500 mg	Placebo
Smärtlindring vid 2 timmar				
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
Oavbruten smärtfrihet (2-24 timmar)				
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-värden anges endast för förspecifierade jämförelser

^b P < 0,05 jämfört med placebo och sumatriptan 85 mg

^c P < 0,01 jämfört med placebo, sumatriptan 85 mg och naproxennatrium

Jämfört med placebo var det en minskad förekomst av migränförknippade symtom som fotofobi, fonofobi och illamående 2 timmar efter administrering av Nomigrin och en minskad sannolikhet för att använda rescue-läkemedelsbehandling under 24 timmar efter den första dosen.

Nomigrin var effektivare än placebo oavsett förekomst av aura, varaktighet av huvudvärk före behandling, patientens kön, ålder eller vikt eller samtidig användning av orala preventivmedel eller vanliga migränförebyggande läkemedel (t.ex. betablockerare, antiepileptika, tricykliska antidepressiva medel).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Nomigrin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av migränhuvudvärk (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De kliniska komparativa interaktions- och biotillgänglighetsstudierna med kombinationen av sumatriptan och naproxen visade att kombinationsprodukten Nomigrin inte hade någon signifikant effekt på den totala biotillgängligheten av sumatriptan och naproxen jämfört med administrering av de aktiva substanserna som enskilda komponenter. I en crossover-studie med 16 försökspersoner var farmakokinetiken för båda komponenterna administrerade som sumatriptan/naproxen likartad under en migränattack och under en migränfri period.

Sumatriptan

Sumatriptansuccinat har när det ges som Nomigrin en genomsnittlig maximal koncentration (C_{max}) ca. 40 ng/ml när det administreras vid migrän. Median- T_{max} för sumatriptansuccinat när det ges som Nomigrin var 1,5 timmar (intervall: 0,5 till 4,0 timmar).

Naproxen hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av sumatriptan efter administrering av Nomigrin. Exponering (AUC) av sumatriptan efter administrering av Nomigrin är proportionell mot dosen av sumatriptan. C_{max} är 17 % högre jämfört med enbart sumatriptan 85 mg givet till friska frivilliga.

Det finns en 1,6-faldig ökning av C_{max} av sumatriptan och dosproportionell ökning av AUC efter två doser tagna med 2 timmars mellanrum jämfört med en singeldos av Nomigrin.

Biotillgängligheten för sumatriptansuccinat är cirka 14 %, främst på grund av presystemisk (första passage) metabolism och delvis på grund av ofullständig absorption.

Naproxen

Efter administration av Nomigrin är tiden till att nå maximal koncentration av naproxen fördröjd och C_{max} är 25 % lägre jämfört med när enbart naproxen ges till friska frivilliga. Naproxennatrium när givet som Nomigrin har ett C_{max} ca. 50 µg/ml och en median- T_{max} på 6 timmar (intervall: 3 till 16 timmar) vid migrän, vilket är cirka 3 till 5,5 timmar senare än administrering av engångsdos av naproxen enligt litteraturen. Detta beror med största sannolikhet på en sumatriptaninducerad fördröjning av magtömningen.

Exponering (AUC) av naproxen efter administrering av Nomigrin är proportionell mot dosen av naproxen.

Det finns en 1,5-faldig ökning av C_{max} av naproxen och en 1,6-faldig ökning av AUC efter två doser tagna med 2 timmars mellanrum jämfört med en singeldos av Nomigrin.

Naproxennatrium absorberas snabbt från mag-tarmkanalen med en biotillgänglighet *in vivo* på 95 %.

Samtidig administrering med mat

Mat hade ingen signifikant effekt på biotillgängligheten av sumatriptansuccinat eller naproxennatrium administrerat som Nomigrin, men fördröjde T_{max} för sumatriptansuccinat något med cirka 0,6 timmar. Dessa data indikerar på att Nomigrin kan administreras utan hänsyn till föda.

Distribution

Sumatriptan

Sumatriptans plasmaproteinbindning är låg (14-21 %) och den genomsnittliga distributionsvolymen är 170 liter.

Naproxen

Proteinbindningen av naproxen i normala doser är större än 99 %.

Biotransformation

Sumatriptan

Sumatriptan metaboliseras huvudsakligen av monoaminoxidas A. Huvudmetaboliten av sumatriptan, indolättiksyraanalogen, utsöndras huvudsakligen i urinen, där den finns som en fri syra och glukuronidkonjugat. Den har ingen känd 5HT₁- eller 5HT₂-aktivitet. Mindre metaboliter har inte identifierats.

Naproxen

30 % av naproxen omvandlas i levern (CYP450 isoenzymerna 1A2, 2C8 och 2C9) till farmakologiskt inaktivt 6-O-desmetylnaproxen. Både naproxen och 6-O-desmetylnaproxen blir vidare metaboliserade till sina respektive glukuronid- eller sulfatkonjugerade metaboliter.

Eliminering

Sumatriptan

Eliminationshalveringstiden för sumatriptan är cirka 2 timmar. Genomsnittligt totalt plasmaclearance är cirka 1 160 ml/min och genomsnittligt renalt clearance är cirka 260 ml/min. Icke-renalt clearance står för cirka 80 % av det totala clearance, vilket tyder på att sumatriptan primärt elimineras genom oxidativ metabolism medierad av monoaminoxidas A.

Naproxen

Med ökande dos går urinutsöndringen av naproxen snabbare än vad som kan förväntas baserat på linjära processer. Plasmahalveringstiden är cirka 11-15 timmar. Cirka 95 % av den administrerade dosen utsöndras med urinen, främst i form av naproxen, 6-O-desmetylnaproxen eller konjugerade former av nämnda substanser.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga formella kliniska farmakologiska studier har utförts för att bedöma farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Sumatriptan

Sumatriptan har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Emellertid står icke-renal clearance för cirka 80 % av den totala clearance. Sumatriptan ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Naproxen

Naproxens farmakokinetik hos försökspersoner med njurinsufficiens jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion visar ingen skillnad i halveringstid, inga tecken på ackumulering av naproxen eller minskad proteinbindning. Men eftersom naproxen metaboliseras till konjugat som huvudsakligen utsöndras via njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras i

närvaro av njurinsufficiens, även om detta är mindre troligt med den episodiska behandling som föreslås för sumatriptan/naproxen. Försiktighet bör dock iaktas när sumatriptan/naproxen ges till patienter med njurinsufficiens. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella kliniska farmakologiska studier har utförts för att bedöma farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Sumatriptan

Biotillgängligheten av sumatriptan efter oral administrering kan öka markant hos patienter med leversjukdom. Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion hade en ökning av AUC och C_{\max} med cirka 80 % jämfört med de friska försökspersonerna. Sumatriptans farmakokinetiska profil hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) visade att dessa patienter efter en oral dos på 50 mg har mycket högre plasmakoncentrationer av sumatriptan än friska försökspersoner. Eftersom sumatriptan/naproxen innehåller 85 mg sumatriptan, rekommenderas inte dess användning till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Sumatriptan/naproxen är kontraindicerat hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Naproxen

Naproxen är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen formell klinisk farmakologisk studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen hos äldre.

Sumatriptan

Sumatriptans farmakokinetik verkar inte förändras hos äldre. Användning av det till äldre patienter rekommenderas dock inte på grund av den sannolika förekomsten av samtidig sjukdom, nedsatt leverfunktion och kardiovaskulära riskfaktorer.

Naproxen

Studier med naproxen indikerar att även om den totala plasmakoncentrationen av naproxen är oförändrad, ökar den obundna fraktionen hos äldre. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, även om det är möjligt att ökningen av koncentrationen av fritt naproxen kan vara associerad med en ökning av frekvensen av biverkningar per given dos hos vissa äldre patienter.

Etniskt ursprung

Effekten av etniskt ursprung på farmakokinetiken för sumatriptan/naproxen har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Perorala toxikologiska studier med upprepad dosering på upp till 13 veckor på möss utfördes med kombinationen sumatriptan/naproxen. Toxiciteten hos sumatriptan/naproxen efter upprepad oral administrering till möss var karakteristisk för den kända toxiciteten av naproxen (mål i mag-tarmkanalen och njurarna); de typer av toxicitet som inträffade ändrades inte vid kombinerad administrering med sumatriptan. I allmänhet var kvinnor känsligare än män för en liknande dos av naproxen; detta kan vara relaterat till skillnader i exponering (C_{\max}), som i allmänhet var större (~1,5 gånger) hos kvinnor jämfört med män vid en liknande dos. Dödsfall inträffade vid doser på $\geq 100 \text{ mg/kg/dag}$ naproxen hos möss av hankön och $\geq 50 \text{ mg/kg/dag}$ hos möss av honkön vid administrering enbart och i kombination med sumatriptan.

De primära toxiciteterna inträffade i magen och njurarna. I magen var förändringar huvudsakligen lokaliserade i pylorusregionen i körtelmagen (som sträcker sig till duodenum och jejunum hos honor) och kännetecknades av erosioner och sår åtföljda av inflammation och körtelhyperplasi hos djur som

administrerades högdos naproxen enbart eller i kombination med sumatriptan. I njurarna identifierades kortikal tubulidilatation som primär toxicitet (efter administrering av enbart naproxen eller i kombination med sumatriptan). Nivån för icke observerbar negativ effekt (NOAEL) var 100/30 mg/kg/dag sumatriptan/naproxen efter 13 veckors daglig upprepad oral administrering till han- och honmöss. Genomsnittlig exponering (AUC_{0-inf}) av möss för sumatriptan vid NOAEL var 30-38 gånger högre än human exponering för sumatriptan och 0,8-1,4 gånger exponeringen för naproxen efter en oral engångsdos av en sumatriptan/naproxentablett.

Genotoxicitet

Sumatriptan och naproxen testade ensamma och i kombination var negativa i en *in vitro* bakteriell omvänd mutationsanalys och i en *in vivo* mikronukleusanalys på möss. Kombinationen av sumatriptan och naproxen var negativ i en *in vitro* muslymfom TK-analys i närvaro och frånvaro av metabolisk aktivering. Naproxen ensamt och i kombination med sumatriptan var positivt i en klastogenicitetsanalys *in vitro* i däggdjursceller i närvaro och frånvaro av metabolisk aktivering medan enbart sumatriptan var negativ i dessa analyser. Kromosomavvikelse inducerades inte i perifera blodlymfocyter efter 7 dagars dosering två gånger dagligen med kombination av sumatriptan och naproxen hos frivilliga försökspersoner.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med kombinationen sumatriptan/naproxen.

Sumatriptans karcinogena potential utvärderades i orala karcinogenicitetsstudier på möss och råttor. Det fanns inga tecken på en ökning av tumörer hos någon av arterna relaterade till administrering av sumatriptan. Den karcinogena potentialen för naproxen utvärderades i två orala karcinogenicitetsstudier på råttor. Inga tecken på tumörframkallande egenskaper hittades i någon av studierna.

Fertilitet

Effekten av kombinationen sumatriptan/naproxen på fertiliteten hos djur har inte studerats.

I en studie där han- och honråttor dagligen doserades med oral sumatriptan före och under hela parningsperioden, fanns en behandlingsrelaterad minskning av fertiliteten sekundärt till en minskning av parning hos djur som behandlats med 50 och 500 mg/kg/dag. Den högsta dosen utan effekt för detta fynd var 5 mg/kg/dag, eller ungefär hälften av den orala humandosen på 100 mg på mg/m²-basis. I en liknande studie av sumatriptan subkutant fanns inga tecken på nedsatt fertilitet vid doser upp till 60 mg/kg/dag, den maximala testade dosen, vilket motsvarar ungefär 6 gånger den orala dosen för människa på 100 mg på en mg/m² basis. Oral administrering av en maximalt tolererad dos av naproxen till han- och honråttor före och under parning hade inga negativa effekter på fertilitet eller reproduktionsförmåga. Naproxens steady state-AUC uppskattades till cirka 0,6-0,8 den mänskliga exponeringen för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett.

Utvecklingstoxicitet

Utvecklingstoxicitetsstudien (embryo-fetal) med kombinationen sumatriptan/naproxen utfördes endast på kaniner.

Oral behandling av gravida kaniner med naproxen och sumatriptan/naproxen gav maternell toxicitet, minskad fostervikt och ökning av totala och tidiga resorptioner och fosterdöd. Maternell toxicitet presenteras som minskad kroppsviktsökning eller kroppsviktsförlust under behandlingsperioder och minskad foderkonsumtion. Fostervikten (tillväxt) reducerades signifikant vid alla doser som administrerades till modern. Ökning i medelantalet totala resorptioner per kull och tidiga resorptioner per kull, och resorberade konceptus per kull förekom i alla doseringsgrupper. Något högre incidens av tre typer av missbildningar förekom i de behandlade grupperna - sammansmälta svanskotor, isolerad interventrikulär septumdefekt och ihållande truncus arteriosus med sekundär interventrikulär septumdefekt. NOAEL identifierades inte i denna studie, och den lägsta utvärderade kombinationsdosen var associerad med naproxenexponering (AUC) hos moderdjur mindre än eller lika med exponering hos människor efter en enstaka sumatriptan/naproxentablett.

I tidigare studier var oral behandling av gravida råttor med sumatriptan under organogenesperioden associerad med en ökad förekomst av avvikelser i cervikotorakal och navelsträngens blodkärl, embryo-/fostertoxicitet, en ökad förekomst av missbildningssyndrom och minskad överlevnad hos ungar. Den högsta dosen utan effekt var cirka 60 mg/kg/dag, vilket är cirka 6 gånger den maximala rekommenderade orala engångsdosen för människor på 100 mg på mg/m²-basis. Oral behandling av gravida råttor med naproxen (25 mg/kg/dag) under organogenesperioden var associerad med minskat antal levande foster, ökad förlust före och efter implantation och en ökad incidens av cervikala revben sekundärt till signifikant maternell toxicitet. De gravida mödrarnas exponering för naproxen vid steady state var 0,6-0,8 av mänsklig exponering för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett. Naproxens plasmakoncentrationer hos foster var cirka 0,6 av moderns koncentrationer.

Peri- och postnatal reproduktionstoxicitet

Det gjordes ingen prenatal och postnatal utvecklingsstudie med kombinationen sumatriptan/naproxen.

Oral behandling av råttor med sumatriptan under sen dräktighet och under hela laktationen var associerad med en minskning av ungarnas överlevnad. Den högsta dosen utan effekt för detta fynd var 100 mg/kg/dag, cirka 10 gånger den maximala enstaka rekommenderade orala dosen för människa på 100 mg på mg/m²-basis. Oral behandling av råttor med naproxen under hela graviditeten och laktationen var associerad med minskad F₁-viabilitet och kroppsvikt, försenad mognad och en något lägre F₂-levande kullstorlek. Naproxens steady-state AUC för F₀-moderddjur i denna studie uppskattades vara cirka 0,6-0,8 den mänskliga exponeringen för naproxen efter en enda sumatriptan/naproxentablett.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Natriumvätekarbonat
Povidon
Magnesiumstearat
Talk

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Behållare: 3 år.
Blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-behållare med ett barnskyddande skruvlock av polypropen (PP): 9 tabletter
Varje behållare innehåller en kapsel med torkmedel av silikagel och en PET-spiral.

PVC/Al/OPA/Al-blisters: 3 och 9 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38713

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.7.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2024