

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suvexx 85 mg + 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 119 mg de succinato de sumatriptano equivalente a 85 mg de sumatriptano e 500 mg de naproxeno sódico correspondente a 457 mg de naproxeno.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 60 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película em forma de cápsula, azul médio, com 19 mm x 10 mm x 7 mm de comprimento, largura e espessura, com “85/500” gravado numa das faces e tendo a outra face lisa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Suvexx está indicado no tratamento agudo da fase da cefaleia nas crises de enxaqueca com ou sem aura em doentes adultos em que o tratamento com sumatriptano é insuficiente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Suvexx está indicado no tratamento agudo da enxaqueca e não deve ser usado profilaticamente. Não deve ser excedida a dose recomendada de sumatriptano/naproxeno.

Aconselha-se que sumatriptano/naproxeno seja tomado o mais cedo possível após o início da cefaleia da enxaqueca, mas é eficaz quando administrado em qualquer etapa da fase da cefaleia.

A posologia recomendada para adultos é de um comprimido de sumatriptano/naproxeno 85 mg/500 mg.

Se o doente não responder à primeira dose de sumatriptano/naproxeno, não deve ser tomada uma segunda dose para a mesma crise.

Se o doente responder à primeira dose, mas se houver recorrência dos sintomas, pode ser administrada uma segunda dose desde que haja um intervalo mínimo de duas horas entre as duas doses.

A posologia máxima recomendada num período de 24 horas é de 2 comprimidos, tomados com pelo menos 2 horas de intervalo.

Não foi estabelecida a segurança do tratamento de, em média, mais de 5 crises de cefaleias de enxaqueca num período de 30 dias.

População pediátrica

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de sumatriptano/naproxeno em crianças com menos de 18 anos de idade.

Idosos (mais de 65 anos de idade)

Sumatriptano/naproxeno não foi estudado em doentes geriátricos, não sendo recomendada a sua utilização nesta população. É maior a probabilidade de os doentes idosos terem uma diminuição da função hepática e da função renal associada com a idade.

Compromisso hepático

Não foi estudado o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do sumatriptano/naproxeno. Sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado e grave (Child Pugh B e C) (ver secção 4.3). Sumatriptano/naproxeno não é recomendado em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A). Caso seja necessário usar sumatriptano/naproxeno em doentes com compromisso hepático ligeiro, apenas deve ser tomada uma dose no período de 24 horas e o doente deve ser monitorizado durante o tratamento.

Compromisso renal

Não foi estudado o efeito do compromisso renal na farmacocinética do sumatriptano/naproxeno. Sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes com uma TFG inferior a 30 ml/min/1,73m² (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, apenas deve ser tomada uma dose no período de 24 horas e a função renal deve ser monitorizada durante o tratamento.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos de Suvexx devem ser tomados inteiros com água. Os comprimidos não devem ser divididos, esmagados ou mastigados, pois tal pode afetar a taxa otimizada de absorção do fármaco.

Os comprimidos de Suvexx podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes com

- antecedentes de infarto do miocárdio ou de doença cardíaca isquémica, vasospasmo coronário (angina de Prinzmetal), doença vascular periférica ou sintomas ou sinais consistentes com doença cardíaca isquémica
- antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou crise isquémica transitória (CIT)
- reações prévias de hipersensibilidade (por ex: pólipos nasais, asma, rinite, angioedema ou urticária) em resposta ao ibuprofeno, aspirina ou outros fármacos anti-inflamatórios/analgésicos não esteroides (AINEs). Estas reações são potencialmente fatais. Têm sido notificadas reações graves de tipo anafilático com o naproxeno em tais doentes.
- antecedentes de hemorragia ou perfuração gastrointestinal, relacionados com uma terapêutica anterior com AINEs.
- úlcera péptica aguda ativa ou hemorragia gastrointestinal ou episódios prévios recorrentes (dois ou mais episódios distintos de comprovada ulceração ou hemorragia)
- hipertensão moderada a grave e hipertensão ligeira não controlada
- insuficiência cardíaca grave
- compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular, TFG $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ou doença com deterioração da função renal
- compromisso hepático moderado e grave ou doença hepática ativa.

Sumatriptano/naproxeno não deve ser usado

- concomitantemente com ergotamina ou derivados da ergotamina (incluindo metilsergide) ou qualquer triptano/ agonista dos recetores 5-hidroxitriptamina₁ (5-HT₁)
- concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) reversíveis (ex: moclobemida) ou irreversíveis (ex: selegilina) (ver secção 4.5)
- no período de 2 semanas após descontinuação da terapêutica com IMAOs (ver secção 4.5)
- durante o último trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sumatriptano/naproxeno só deve ser utilizado quando existe um diagnóstico evidente de enxaqueca.

Sumatriptano/naproxeno não está indicado para utilização no controlo da enxaqueca hemiplégica, basilar ou oftalmoplégica.

Antes do tratamento com sumatriptano/naproxeno, devem tomar-se precauções para excluir condições neurológicas potencialmente graves (ex: AVC, CIT) se o doente apresentar sintomas atípicos ou se não tiver um diagnóstico apropriado para que seja utilizado sumatriptano.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a dose eficaz mais baixa com a menor duração possível necessária para controlo dos sintomas (ver secção 4.2 e riscos gastrointestinais e cardiovasculares abaixo).

Os doentes em tratamento prolongado com AINEs devem ser submetidos a uma supervisão clínica regular para monitorização dos eventos adversos. De acordo com a International Headache Society (IHS), a toma regular de medicação para a enxaqueca de forma sintomática ou aguda durante mais de 9 dias por mês ou mais de 3 meses pode predispor para cefaleia por utilização excessiva de medicação (CUEM). Geralmente, mas não invariavelmente, resolve-se após interrupção da utilização excessiva.

Efeitos cardiovasculares e vasculares cerebrais

Sumatriptano

O sumatriptano, um componente de Suvexx, pode provocar vasospasmo da artéria coronária. Sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes com hipertensão não controlada, doença isquémica da artéria coronária, arritmias cardíacas e doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio (ver secção 4.3).

Não se recomenda a utilização de sumatriptano/naproxeno em doentes com antecedentes familiares ou fatores de risco para doença arterial coronária.

O sumatriptano pode estar associado com sintomas transitórios incluindo dor e aperto pré-cordial, os quais podem ser intensos e envolver a garganta (ver secção 4.8). Nos casos em que se suspeita que tais sintomas poderão indicar doença cardíaca isquémica, não deverão ser administradas doses subsequentes de sumatriptano e deverá ser feita uma avaliação adequada.

O sumatriptano não deve ser administrado a doentes com fatores de risco para a doença cardíaca isquémica, incluindo fumadores intensos ou utilizadores de terapêutica de substituição nicotínica, sem uma avaliação prévia da função cardiovascular (ver secção 4.3). Recomenda-se precaução especial em mulheres na pós-menopausa e homens com idade superior a 40 anos com estes fatores de risco. No entanto, estas avaliações poderão não identificar todos os indivíduos com doença cardíaca, tendo ocorrido muito raramente, efeitos cardíacos graves em indivíduos sem doença cardiovascular prévia.

O sumatriptano deve ser administrado com precaução em doentes com hipertensão ligeira controlada, uma vez que foram observados, numa pequena proporção de doentes, aumentos transitórios da pressão arterial e de resistência vascular periférica (ver secção 4.3).

Naproxeno

O naproxeno sódico, um componente de Suvexx, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE). A utilização de alguns AINEs encontra-se associada a um aumento da incidência de eventos cardiovasculares adversos (tais como, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou eventos trombóticos) que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração da utilização. O risco pode ser mais elevado nos doentes com patologias cardiovasculares ou fatores de risco para doença cardiovascular.

A utilização de AINEs, como o naproxeno sódico, que é um componente de Suvexx, pode promover a retenção de sódio de uma forma dependente da dose, através de um mecanismo renal, o que pode resultar num aumento da pressão arterial e/ou na exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva.

Informações de estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (especialmente em doses elevadas e com uma utilização prolongada) pode estar associado a um ligeiro aumento do risco de trombozes nas artérias (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Estudos epidemiológicos sugerem que o naproxeno em doses baixas (1000 mg por dia) pode estar associado a um risco menor, embora algum risco não possa ser excluído.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral só devem ser tratados com naproxeno após cuidadosa consideração. A mesma consideração deve

ser feita antes do início de um tratamento prolongado em doentes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Se, durante a avaliação cardiovascular, a história clínica do doente ou as investigações eletrocardiográficas revelarem achados indicativos ou consistentes com vasospasmo da artéria coronária ou isquemia do miocárdio, sumatriptano/naproxeno não deve ser administrado (ver secção 4.3).

Hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração

Naproxeno

Hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração, que podem ser fatais, têm sido notificadas com a utilização de todos os AINEs em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de alerta ou a ocorrência prévia de efeitos secundários gastrintestinais graves.

O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração é maior com doses mais elevadas, a ocorrência prévia de ulceração, em particular se complicada por hemorragia e perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Estes doentes devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível. O tratamento combinado com produtos protetores (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deve ser considerado nestes doentes, assim como em doentes que necessitem concomitantemente de doses baixas de ácido acetilsalicílico ou de outros medicamentos que provavelmente aumentam o risco gastrointestinal (ver secção 4.5).

Os doentes que tenham tido anteriormente um problema de toxicidade gastrointestinal, em particular os doentes idosos, devem comunicar quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragias), em particular no início do tratamento. É necessária precaução em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que podem aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e medicamentos que neutralizam a agregação plaquetária, tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Quando ocorre hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes medicados com naproxeno, o tratamento deve ser interrompido (ver secção 4.3). Os AINEs devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de doenças gastrintestinais (colite ulcerosa, doença de Crohn), uma vez que estas situações podem ser agravadas (ver secção 4.8).

Síndrome da serotonina

Sumatriptano

Durante o período de pós-comercialização, foram notificados casos raros de doentes com síndrome da serotonina (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após a utilização concomitante de um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) e sumatriptano. Tem sido notificada síndrome da serotonina após o tratamento concomitante com triptanos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSNs). Se o tratamento concomitante com sumatriptano e um ISRS ou ISRSN for clinicamente necessário, recomenda-se que o doente seja adequadamente observado (ver secção 4.5).

Reações dermatológicas

Naproxeno

Foram muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à utilização de AINEs (ver secção 4.8). O maior risco para ocorrência destas reações nos doentes parece ser no início do tratamento: na maioria dos casos, a reação teve início no primeiro mês de tratamento. O tratamento com naproxeno deve ser descontinuado logo que surjam os primeiros sintomas de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Reações hematológicas

Naproxeno

O naproxeno reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de hemorragia. Os doentes com distúrbios de coagulação ou que estejam a receber terapêutica medicamentosa que interfira com a hemostase devem ser cuidadosamente observados se forem administrados medicamentos contendo naproxeno (ver secção 4.5).

Convulsões

Sumatriptano

O sumatriptano deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de convulsões ou outros fatores de risco que diminuam o seu limiar de desenvolvimento de convulsões, uma vez que foram notificadas convulsões associadas ao sumatriptano (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Sumatriptano

Os doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas podem apresentar uma reação alérgica após a administração de sumatriptano. As reações podem variar desde hipersensibilidade cutânea a anafilaxia. A evidência de sensibilidade cruzada é limitada, contudo, devem ser tomadas precauções antes de utilizar sumatriptano nestes doentes.

Naproxeno

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Podem ocorrer reações anafiláticas (anafilatoídes) tanto em doentes com como sem antecedentes de hipersensibilidade ou exposição ao ácido acetilsalicílico, outros AINEs ou produtos contendo naproxeno. Podem também ocorrer em indivíduos com antecedentes de angioedema, reatividade brônquica (por exemplo, asma), rinite e polipos nasais. As reações anafilatoídes, como a anafilaxia, podem ter um desfecho fatal.

Efeitos renais

Naproxeno

A desidratação durante o uso de um analgésico anti-inflamatório (ou seja, AINEs) aumenta o risco de insuficiência renal aguda, de modo que a possível desidratação do doente deve ser corrigida antes do início do tratamento com naproxeno. O tratamento com naproxeno deve ser iniciado com precaução em doentes com antecedentes de desidratação considerável. Tal como

com outros analgésicos anti-inflamatórios, o tratamento prolongado com naproxeno causou necrose papilar renal e outras patologias renais.

A administração de um AINE pode causar uma redução dependente da dose na formação de prostaglandinas e precipitar uma insuficiência renal. Os doentes com maior risco desta reação são os doentes com compromisso renal, compromisso cardíaco, disfunção hepática, os que tomam diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II e os idosos. A função renal também deve ser monitorizada nestes doentes (ver também secção 4.3).

Foram notificados casos de compromisso da função renal, insuficiência renal, nefrite intersticial aguda, hematuria, proteinúria, necrose papilar renal e, ocasionalmente, síndrome nefrótica, associados ao naproxeno.

Doenças respiratórias

Naproxeno

É necessária precaução se administrado a doentes que sofram ou tenham antecedentes de asma brônquica ou doença alérgica, uma vez que tem sido notificado que os AINEs precipitam broncospasmo nestes doentes.

Idosos

Naproxeno

Os doentes idosos e/ou debilitados têm uma frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente hemorragia e perfuração gastrointestinal que podem ser fatais (ver secção 4.2). Não se recomenda a utilização prolongada de AINEs nestes doentes. Quando é necessária uma terapêutica prolongada, os doentes devem ser avaliados regularmente.

Utilização em doentes com compromisso hepático ou renal

Naproxeno

É necessária precaução em doentes com compromisso hepático e a sua utilização está contraindicada em caso de compromisso hepático moderado e grave ou doença hepática ativa (ver secção 4.3). Tal como com outros AINEs, podem ocorrer aumentos de um ou mais testes da função hepática. As alterações hepáticas podem ser o resultado de hipersensibilidade e não de toxicidade direta. Foram notificadas reações hepáticas graves, incluindo icterícia e hepatite (alguns casos de hepatite foram fatais) com este fármaco, tal como com outros AINEs. Foi notificada reatividade cruzada.

Em doentes com insuficiência renal, o naproxeno deve ser administrado com extrema precaução, especialmente em caso de tratamento prolongado. Também deve ter-se em consideração uma diurese suficiente.

Em caso de perfusão renal reduzida, recomenda-se a monitorização da função renal antes e durante o tratamento com naproxeno. A sua utilização em caso de insuficiência renal grave e deterioração da doença renal está contraindicada (ver secção 4.3).

Sumatriptano

O sumatriptano deve ser administrado com precaução a doentes com condições que possam afetar significativamente a absorção, metabolismo ou excreção dos fármacos, p. ex., compromisso hepático (grau A ou B de Child Pugh; ver secções 4.2 e 5.2) ou a função renal.

Associação com outros AINEs

Naproxeno

Não se recomenda a combinação de produtos contendo naproxeno e outros AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, devido aos riscos cumulativos da indução de eventos adversos graves relacionados com os AINEs.

Efeitos oculares

Naproxeno

Foram notificados casos raros de alterações oculares (ver secção 4.8) em utilizadores de AINEs, incluindo o naproxeno, embora não tenha sido possível estabelecer uma ligação causal. Os doentes que tiverem perturbações visuais durante o tratamento com naproxeno, devem ser submetidos a um exame oftalmológico.

Outras advertências

Sumatriptano

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes durante a utilização concomitante de triptanos e preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Naproxeno

Os efeitos antipiréticos e anti-inflamatórios do naproxeno podem reduzir a febre e a inflamação, diminuindo assim a sua utilidade como sinais diagnósticos.

O uso prolongado de qualquer tipo de analgésico para dores de cabeça pode agravá-las. Caso ocorra ou se suspeite desta situação, deverá ser solicitado aconselhamento médico e o tratamento deverá ser descontinuado. Deverá suspeitar-se de diagnóstico de cefaleia por utilização excessiva de medicação (CUEM) em doentes com cefaleias frequentes ou diárias apesar (ou por causa) da utilização regular de medicação para as cefaleias.

Em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) e doenças mistas do tecido conjuntivo pode haver um risco aumentado de meningite assética (ver secção 4.8).

Em alguns doentes foi notificado um edema periférico ligeiro.

Não foi observada retenção de sódio em estudos metabólicos, mas não se pode excluir que certos doentes com funções cardíacas (presumivelmente) anómalas estejam em maior risco de apresentar este sintoma de efeito secundário.

Se a pele ficar delicada, se ocorrerem bolhas ou outros sintomas indicativos de pseudoporfíria, o tratamento deve ser descontinuado e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Em casos excecionais, a varicela pode causar complicações infecciosas graves da pele e dos tecidos moles. Até à data, não pode ser excluída a contribuição dos AINEs na potenciação

destas infeções. Assim, recomenda-se que o uso de naproxeno seja evitado em caso de varicela.

Doentes idosos

Recomenda-se precaução quando doses elevadas de naproxeno são administradas a doentes idosos, pois há indicações de que a quantidade de naproxeno não ligado às proteínas aumenta nestes doentes.

Os doentes idosos apresentam mais frequentemente efeitos secundários dos AINEs, em particular hemorragia e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais (ver secção 4.2).

Excipiente

Este medicamento contém 60 mg de sódio por comprimido, equivalente a 3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Suvexx e outros medicamentos. É expectável que as interações com Suvexx reflitam as dos componentes individuais.

Ergotamina e agonistas dos recetores triptano/5-HT₁

Sumatriptano

Tem sido notificado que fármacos contendo ergotamina causam reações vasospásticas prolongadas. Uma vez que existe uma base teórica para estes efeitos serem aditivos, medicamentos contendo ergotamina ou substâncias tipo ergotamina (como dihidroergotamina ou metisergida) são contraindicados nas 24 horas seguintes à administração de sumatriptano/naproxeno (ver secção 4.3).

A administração de sumatriptano/naproxeno com outros agonistas 5-HT₁ não foi avaliada em doentes com enxaqueca. Como um risco aumentado de vasospasmo coronário é uma possibilidade teórica com a coadministração de agonistas 5-HT₁, está contraindicada a utilização destes medicamentos com um intervalo de tempo inferior a 24 horas entre eles (ver secção 4.3).

Inibidores da monoaminoxidase

Sumatriptano

Em estudos realizados num número limitado de doentes, os inibidores da MAO reduziram a depuração do succinato de sumatriptano, aumentando significativamente a exposição sistémica. Assim, o tratamento com sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes a receber IMAO e nas 2 semanas seguintes à descontinuação da terapêutica com o IMAO (ver secção 4.3).

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Sumatriptano

Durante o período de pós-comercialização, foram notificados casos raros de doentes com síndrome da serotonina (incluindo estado mental alterado, instabilidade autonómica e alterações neuromusculares) após a utilização concomitante de ISRSs e sumatriptano. Tem

sido também notificada síndrome da serotonina após o tratamento concomitante com triptanos e ISRSNs (ver secção 4.4).

Naproxeno

Existe um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4) quando os ISRSs são combinados com AINEs.

Anticoagulantes

Naproxeno

Não é considerado seguro tomar AINEs em associação com anticoagulantes tais como varfarina ou heparina, exceto sob supervisão médica direta, uma vez que os AINEs podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes (ver secção 4.4).

Metotrexato

Naproxeno

É aconselhada precaução quando o metotrexato é administrado concomitantemente devido ao possível aumento da sua toxicidade, uma vez que foi reportado que o naproxeno, entre outros AINEs, reduziu a secreção tubular de metotrexato num modelo animal.

Glicosídeos cardíacos

Naproxeno

Os AINEs podem aumentar os níveis plasmáticos de glicosídeos cardíacos quando coadministrados com glicosídeos cardíacos, como a digoxina. Pode ser necessário aumentar a monitorização e fazer ajustes posológicos dos glicosídeos digitálicos durante e após a terapêutica concomitante com AINEs.

Lítio

Sumatriptano

A utilização concomitante de sumatriptano e lítio pode aumentar o risco de síndrome da serotonina.

Naproxeno

É aconselhada a monitorização das concentrações plasmáticas de lítio quando se interrompe ou inicia um AINE, uma vez que pode ocorrer um aumento das concentrações de lítio.

Ciclosporina

Naproxeno

Tal como com todos os AINEs, é aconselhada precaução quando a ciclosporina é coadministrada devido ao risco aumentado de nefrotoxicidade.

Tacrolimus

Naproxeno

Existe um possível risco de nefrotoxicidade quando os AINEs são administrados com tacrolimus.

Ácido acetilsalicílico

Naproxeno

Dados farmacodinâmicos clínicos sugerem que o uso concomitante de naproxeno por mais de um dia consecutivo pode inibir o efeito que doses baixas do ácido acetilsalicílico têm na atividade plaquetária e essa inibição pode persistir por vários dias após a interrupção da terapêutica com naproxeno. A relevância clínica desta interação não é conhecida.

Antiagregantes plaquetários

Naproxeno

Existe um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4) quando os agentes antiagregantes plaquetários são combinados com AINEs.

Estudos experimentais descobriram que o clopidogrel aumenta a perda de sangue gastrointestinal induzida pelo naproxeno. É provável que tal se aplique a todos os AINEs.

Os AINEs não devem ser combinados com ticlopidina devido à inibição adicional da função trombótica.

Exames complementares de diagnóstico

A capacidade do sumatriptano/naproxeno para interferir com os testes laboratoriais clínicos habitualmente utilizados não foi investigada.

Sumatriptano

Não é conhecida a interferência do succinato de sumatriptano nos testes laboratoriais clínicos habitualmente utilizados.

Naproxeno

Sugere-se que a terapêutica com naproxeno seja temporariamente descontinuada 48 horas antes de serem realizados dos testes da função adrenal, uma vez que o naproxeno pode artificialmente interferir com alguns testes para pesquisa de esteroides 17-cetogénicos. De igual modo, o naproxeno pode interferir com algumas determinações de ácido 5-hidroxiindoleacético na urina.

O naproxeno pode diminuir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia. Este efeito deve ser tido em consideração quando são determinados os tempos de hemorragia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Naproxeno

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo e de malformações cardíacas e gastrosquise após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas nas fases iniciais da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. É aceite que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento.

A partir da 20ª semana de gravidez, a utilização de naproxeno pode causar oligoidrâmnios resultante de disfunção renal fetal. Tal pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a descontinuação. Adicionalmente, foram notificados casos de constrição do canal arterial após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais com resolução após a cessação do tratamento.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar)
- disfunção renal, que pode evoluir para insuficiência renal com oligoidrâmnios (ver acima e abaixo).

No final da gravidez, a mãe e o recém-nascido são expostos a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito anti-agregação, que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas
- inibição da contração do útero, resultando num parto tardio ou prolongado.

Sumatriptano

Estão disponíveis dados pós-comercialização sobre a utilização de sumatriptano durante o primeiro trimestre de gravidez em mais de 1000 mulheres. Embora os dados não contenham informações suficientes para tirar conclusões definitivas, não apontam para um aumento do risco de anomalias congénitas. A experiência com a utilização de sumatriptano no segundo e terceiro trimestres é limitada.

Sumatriptano/naproxeno

Suvexx não deve ser utilizado durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a menos que tal seja absolutamente necessário. Se o Suvexx for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou no primeiro ou segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e o tratamento deve ser tão curto quanto possível. Deve considerar-se uma monitorização pré-natal do oligoidrâmnios e da constrição do canal arterial após exposição ao naproxeno durante vários dias a partir da 20ª semana de gestação. Suvexx deve ser descontinuado caso se verifique oligoidrâmnios ou constrição do canal arterial.

Suvexx está contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Ambos os componentes ativos do sumatriptano/naproxeno são excretados no leite materno. Devido ao potencial para reações adversas graves do sumatriptano/naproxeno em lactentes, deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com sumatriptano/naproxeno, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Tal como acontece com qualquer medicamento conhecido por inibir a síntese da ciclooxigenase/ prostaglandina, a utilização de naproxeno pode prejudicar a fertilidade e não é recomendada em mulheres que tentam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou estão a ser submetidas a investigação da infertilidade, deve ser considerada a suspensão do naproxeno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Suvexx pode causar sonolência e tonturas, o que poderá influenciar a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Dado que Suvexx contém succinato de sumatriptano e naproxeno sódico, o mesmo padrão de reações adversas notificadas para estes componentes individuais pode ocorrer com este produto.

Eventos cardíacos graves, incluindo alguns fatais, ocorreram após o uso de agonistas 5-HT1, como o sumatriptano. Estes eventos são muito raros e a maioria foi notificada em doentes com fatores de risco preditivos de doença arterial coronária (DAC). Os eventos notificados incluíram vasospasmo da artéria coronária, isquemia transitória do miocárdio, enfarte do miocárdio, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular (ver secções 4.3 e 4.4).

As reações adversas mais frequentes associadas aos AINEs, como o naproxeno, são gastrointestinais, sendo a úlcera péptica, com ou sem hemorragia, a mais grave. Ocorreram fatalidades, particularmente em idosos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com sumatriptano/naproxeno em adultos nos ensaios clínicos (incidência ≥2%) foram: tonturas, sonolência, parestesias, náuseas, boca seca, dispepsia, desconforto torácico. Não foram identificados novos dados de segurança durante o tratamento com sumatriptano/naproxeno em comparação com o perfil de segurança estabelecido para cada uma das substâncias separadamente.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências foram definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Smatriptano:

Sistema de órgãos	Frequentes	Muito raros	Frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade desde hipersensibilidade cutânea (tal como urticária) a anafilaxia
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade

Sistema de órgãos	Frequentes	Muito raros	Frequência desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, formigueiros, sonolência, perturbações sensoriais, incluindo parestesia e hipoestesia		Convulsões*, tremor, distonia, nistagmo, escotoma
Afeções oculares			Visão trémula, diplopia, diminuição da visão. Perda de visão incluindo lesões permanentes**
Cardiopatias			Bradicardia, taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, alterações isquémicas transitórias no ECG, vasospasmo da artéria coronária, angina, enfarte do miocárdio (ver secções 4.3 e 4.4)
Vasculopatias	Aumentos transitórios da pressão arterial que surgem logo após o tratamento; rubor		Hipotensão, síndrome de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia		
Doenças gastrointestinais	Náuseas e vômitos***		Colite isquémica, diarreia, disfagia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Sensações de peso (geralmente transitórias, podem ser intensas e podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta), mialgia		Rigidez do pescoço, artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor, sensações de calor ou frio, pressão ou aperto		Trauma da dor ativado, inflamação da dor ativada

Sistema de órgãos	Frequentes	Muito raros	Frequência desconhecida
	(estes eventos são geralmente transitórios e podem ser intensos e afetar qualquer parte do corpo, incluindo o tórax e a garganta). Sensação de fraqueza, fadiga (ambos os eventos são sobretudo transitórios e de intensidade ligeira a moderada)		
Exames complementares de diagnóstico		Foram ocasionalmente observadas ligeiras alterações nos testes da função hepática	

*Algumas ocorreram em doentes com antecedentes de convulsões ou condições concomitantes predisponentes a convulsões. Existem também notificações em doentes em que não eram aparentes estes fatores predisponentes.

**Perturbações visuais podem também ocorrer durante a própria crise de enxaqueca.

***Ocorreram em alguns doentes, mas não é claro se estão relacionados com o sumatriptano ou com a doença subjacente.

Naproxeno

Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático					Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose	
Doenças do sistema imunitário				Reações de hipersensibilidade, reação		

Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
				anafilática, edema angioneurótico		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipercaliemia, retenção de líquidos			
Perturbações do foro psiquiátrico			Alterações do humor, depressão, diminuição da capacidade de concentração, perturbações cognitivas, insónias, perturbações do sono			
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, tonturas, sensação de cabeça oca	Convulsões		Meningite asséptica, agravamento da doença de Parkinson	
Afeções oculares		Perturbações visuais				
Afeções do ouvido e do labirinto		Zumbidos, Perturbações auditivas		Perda de audição		
Cardiopatias*)		Agravamento da insuficiência cardíaca (edema, dispneia)	Palpitações			
Vasculopatia					Vasculite	

Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
tias*)						
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Edema pulmonar, agravamento da asma	Pneumonite eosinofílica	
Doenças gastrointestinais**)	Dor abdominal superior, azia, náuseas, obstipação	Estomatite, diarreia, vômitos, dispepsia	Úlceras gastrintestinais, hemorragias e/ou perfurações, hematemeses, melenas, exacerbação da colite ulcerosa e da doença de Crohn		Sialadenite, pancreatite	
Afeções hepatobiliares			Níveis das enzimas hepáticas elevados, icterícia	Hepatite tóxica		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupções cutâneas, urticária, aumento da sudorese, púrpura, equimoses		Queda de cabelo, fotossensibilização, pseudoporfiria	Exacerbação do líquen plano, exacerbação do eritema nodoso, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico (LES), necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson	
Afeções musculoesqueléticas				Mialgia, fraqueza		

Sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
eléticas e dos tecidos conjuntivos				muscular		
Doenças renais e urinárias					Hematúria, insuficiência renal, glomerulonefrite, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Perturbações menstruais			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Cansaço	Sede	s		Pirexia

Descrição de reações adversas selecionadas

*) Foram notificados casos de formação de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca em associação com o tratamento com um AINE.

Informações de estudos clínicos, bem como dados epidemiológicos, sugerem que o uso de naproxeno, especialmente em doses elevadas e uma utilização prolongada, pode estar associado a um ligeiro aumento do risco de trombose nas artérias (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

**) Trato gastrointestinal: Os efeitos adversos mais frequentemente observados estão relacionados com o trato gastrointestinal. Podem surgir úlceras e perfurações e hemorragias gastrointestinais. Estas podem, por vezes, colocar a vida em risco, especialmente nas pessoas idosas. Foram notificadas náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, azia, dor abdominal, melenas, hematemesa, estomatite ulcerosa e exacerbação da colite ou da doença de Chron após a utilização de naproxeno. Têm sido observados mais raramente casos de gastrite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Sintomas relacionados com a sobredosagem de naproxeno

Os sintomas de sobredosagem podem consistir em náuseas, vômitos, dor na região gástrica, sonolência, tonturas, desorientação, diarreia, hemorragia gástrica, convulsões (raramente), alterações transitórias da função hepática, hipotrombinemia, insuficiência renal, apneia e acidose metabólica.

Sintomas relacionados com a sobredosagem com sumatriptano

Doses superiores a 400 mg por via oral e 16 mg por via subcutânea não foram associadas a efeitos secundários para além dos mencionados na secção 4.8 do RCM.

Tratamento

Tratamento relacionado com a sobredosagem de naproxeno

Os doentes devem ser tratados sintomaticamente, consoante necessário. O carvão ativado deve ser administrado ao doente no espaço de uma hora para inibir a absorção e interromper a circulação enterohepática.

A hemodiálise não diminui a concentração plasmática de naproxeno devido ao elevado grau de ligação às proteínas. No entanto, a hemodiálise pode ainda ser apropriada num doente com insuficiência renal que tenha tomado naproxeno. A hemodiálise pode acelerar a eliminação do principal metabolito do naproxeno, o 6-O-desmetilnaproxeno.

A administração de um bloqueador H_2 ou inibidor da bomba de prótons deve ser considerada para prevenir complicações gastrointestinais. Deve ser assegurado um bom débito urinário. As funções renal e hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas. Podem ser indicadas outras medidas considerando o estado clínico do doente.

Tratamento relacionado com a sobredosagem de sumatriptano

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado durante pelo menos 10 horas e deve ser instituído o tratamento de suporte padrão, consoante necessário. Não se sabe qual o efeito da hemodiálise ou da diálise peritoneal nas concentrações plasmáticas de sumatriptano.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.11 - Medicamentos usados na enxaqueca, código ATC: N02CC.

Mecanismo de ação

Suvexx é uma combinação de dose fixa de succinato de sumatriptano e naproxeno sódico, cada um presumivelmente contribuindo para o alívio da dor da enxaqueca através de mecanismos de ação farmacologicamente diferentes.

Sumatriptano

O sumatriptano demonstrou ser um agonista específico e seletivo do recetor da 5-hidroxitriptamina 1D1 (5HT_{1D}) sem efeito sobre outros subtipos do recetor 5HT (5HT₂-5HT₇).

O recetor vascular 5HT_{1D} encontra-se predominantemente nos vasos sanguíneos cranianos, mediando a vasoconstrição. Em animais, o sumatriptano provoca uma constrição seletiva da circulação nas artérias carotídeas, mas não altera o fluxo sanguíneo cerebral. A circulação arterial carotídea fornece sangue para os tecidos extracranianos e intracranianos, como as meninges, e pensa-se que a dilatação e/ou formação de edema nesses vasos seja o mecanismo subjacente da enxaqueca no homem.

Além disso, evidências de estudos em animais sugerem que o sumatriptano inibe a atividade do nervo trigémio. Ambas as ações (vasoconstrição craniana e inibição da atividade do nervo trigémio) podem contribuir para a ação anti-enxaqueca do sumatriptano nos humanos.

Naproxeno

O naproxeno é um agente anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades antipiréticas, como foi demonstrado em sistemas clássicos de testes em animais. O naproxeno exibe o seu efeito anti-inflamatório mesmo em animais submetidos a adrenalectomia, indicando que a sua ação não é mediada através do eixo hipófise-suprarrenal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os ensaios clínicos comparativos de interação e biodisponibilidade com a combinação de sumatriptano e naproxeno demonstraram que o produto de associação, Suvexx, não teve um efeito significativo na biodisponibilidade total de sumatriptano e naproxeno em comparação com a administração das substâncias ativas separadamente. Num ensaio cruzado em 16 indivíduos, a farmacocinética de ambos os componentes administrados como sumatriptano/naproxeno foi semelhante durante uma crise de enxaqueca e durante um período livre de enxaqueca.

Sumatriptano

O succinato de sumatriptano, quando administrado como Suvexx, tem uma concentração máxima média (C_{max}) de aproximadamente 40 ng/ml quando administrado durante a enxaqueca. O T_{max} mediano do succinato de sumatriptano, quando administrado como Suvexx, foi de 1,5 horas (intervalo: 0,5 a 4,0 horas).

O naproxeno não teve qualquer efeito significativo na farmacocinética do sumatriptano após a administração de Suvexx. A exposição (AUC) ao sumatriptano após a administração de Suvexx é proporcional à dose de sumatriptano. A C_{max} é 17% superior em comparação com o sumatriptano 85 mg administrado isoladamente a voluntários saudáveis.

Verifica-se um aumento de 1,6 vezes na C_{max} do sumatriptano e um aumento proporcional à dose na AUC após duas doses tomadas com um intervalo de 2 horas, em comparação com uma dose única de Suvexx.

A biodisponibilidade do succinato de sumatriptano é de aproximadamente 14%, principalmente devido ao metabolismo pré-sistêmico (primeira passagem) e em parte devido à absorção incompleta.

Naproxeno

Após a administração de Suvexx, o tempo para atingir a concentração máxima de naproxeno é atrasado e a C_{max} é 25% mais baixa quando comparada com a do naproxeno administrado isoladamente em voluntários saudáveis. O naproxeno sódico, quando administrado como Suvexx, tem uma C_{max} de aproximadamente 50 µg/ml e um T_{max} mediano de 6 horas (intervalo: 3 a 16 horas) durante a enxaqueca, que é aproximadamente 3 a 5,5 horas mais tarde do que o da administração de uma dose única de naproxeno de acordo com a literatura. Tal é provavelmente devido a um atraso no esvaziamento gástrico induzido pelo sumatriptano.

A exposição (AUC) ao naproxeno após a administração de Suvexx é proporcional à dose de naproxeno.

Verifica-se um aumento de 1,5 vezes na C_{max} do naproxeno e um aumento de 1,6 vezes na AUC após duas doses tomadas com 2 horas de intervalo em comparação com uma dose única de Suvexx.

O naproxeno sódico é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade in vivo de 95%.

Administração concomitante com alimentos

Os alimentos não tiveram um efeito significativo na biodisponibilidade do succinato de sumatriptano ou do naproxeno sódico administrados como Suvexx, mas atrasaram ligeiramente o T_{max} do succinato de sumatriptano em cerca de 0,6 horas. Estes dados indicam que o Suvexx pode ser administrado independentemente dos alimentos.

Distribuição

Sumatriptano

A ligação do sumatriptano às proteínas plasmáticas é baixa (14–21%) e o volume de distribuição médio é de 170 litros.

Naproxeno

A ligação às proteínas do naproxeno em doses normais é superior a 99%.

Biotransformação

Sumatriptano

O sumatriptano é principalmente metabolizado pela monoamina oxidase A. O principal metabolito do sumatriptano, o análogo do ácido indol-acético, é principalmente excretado na urina, onde se encontra presente como ácido livre e conjugado glucuronido. Não tem atividade 5HT₁ ou 5HT₂ conhecida. Não foram identificados metabolitos menores.

Naproxeno

30% do naproxeno é convertido no fígado (isoenzimas 1A2, 2C8 e 2C9 do CYP450) em 6-O-desmetilnaproxeno, farmacologicamente inativo. Tanto o naproxeno como o 6-O-desmetilnaproxeno são posteriormente metabolizados nos seus respetivos metabolitos conjugados com glucuronido ou sulfato.

Eliminação

Sumatriptano

A semivida de eliminação do sumatriptano é de aproximadamente 2 horas. A depuração plasmática total média é de aproximadamente 1160 ml/min e a depuração renal média é de aproximadamente 260 ml/min. A depuração não renal é responsável por cerca de 80% da depuração total, sugerindo que o sumatriptano é eliminado principalmente através do metabolismo oxidativo mediado pela monoamina oxidase A.

Naproxeno

Com o aumento da dose, a excreção urinária de naproxeno é mais rápida do que se poderia esperar com base em processos lineares. A semivida plasmática é de aproximadamente 11 a 15 horas. Aproximadamente 95% da dose administrada é excretada na urina, principalmente na forma de naproxeno, 6-O-desmetilnaproxeno ou formas conjugadas das substâncias mencionadas.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de farmacologia clínica para avaliar a farmacocinética do sumatriptano/naproxeno em indivíduos com compromisso renal.

Sumatriptano

O sumatriptano não foi estudado em doentes com compromisso renal. No entanto, a depuração não renal é responsável por cerca de 80% da depuração total. O sumatriptano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal.

Naproxeno

A farmacocinética do naproxeno em indivíduos com insuficiência renal em comparação com indivíduos com função renal normal não demonstra qualquer diferença na semivida, nenhuma evidência de acumulação de naproxeno ou diminuição da ligação às proteínas. No entanto, como o naproxeno é metabolizado em conjugados excretados principalmente pelo rim, existe potencial para os metabolitos do naproxeno se acumularem na presença de insuficiência renal, embora tal seja menos provável com o tratamento episódico proposto para o sumatriptano/naproxeno. No entanto, devem ser tomadas precauções quando sumatriptano/naproxeno é administrado a doentes com insuficiência renal. Sumatriptano/naproxeno é contraindicado para utilização em doentes com compromisso renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de farmacologia clínica para avaliar a farmacocinética do sumatriptano/naproxeno em indivíduos com compromisso hepático.

Sumatriptano

A biodisponibilidade do sumatriptano após administração oral pode estar acentuadamente aumentada em doentes com patologia hepática. Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado tiveram um aumento de aproximadamente 80% na AUC e Cmax em comparação com indivíduos saudáveis. O perfil farmacocinético do sumatriptano em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) mostrou que estes doentes, após uma dose oral de 50 mg, apresentam concentrações plasmáticas de sumatriptano muito mais elevadas do que indivíduos saudáveis. Uma vez que sumatriptano/naproxeno contém 85 mg de sumatriptano, a sua utilização em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado não é recomendada. Sumatriptano/naproxeno está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado e grave (ver secção 4.3).

Naproxeno

Naproxeno é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave ou doença hepática ativa (ver secção 4.3).

Idosos

Não foram realizados estudos formais de farmacologia clínica para avaliar a farmacocinética do sumatriptano/naproxeno em idosos.

Sumatriptano

A farmacocinética do sumatriptano não parece ser alterada nos idosos. No entanto, a sua utilização em doentes idosos não é recomendada devido à provável presença de doença concomitante, diminuição da função hepática e fatores de risco cardiovasculares.

Naproxeno

Estudos com naproxeno indicam que, embora a concentração plasmática total de naproxeno não seja alterada, a fração não ligada está aumentada nos idosos. O significado clínico deste resultado não é claro, embora seja possível que o aumento da concentração de naproxeno livre possa estar associado a um aumento na taxa de eventos adversos com uma determinada dose em alguns doentes idosos.

Origem étnica

O efeito da raça na farmacocinética do sumatriptano/naproxeno não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade por dose repetida

Estudos de toxicologia de doses orais repetidas até 13 semanas de duração em ratinhos foram realizados com a combinação sumatriptano/naproxeno. A toxicidade do sumatriptano/naproxeno após administração oral repetida a ratinhos foi característica da toxicidade conhecida do naproxeno (os alvos foram o trato gastrointestinal e os rins); os tipos de toxicidade que ocorreram não foram alterados pela administração combinada com sumatriptano. Em geral, as fêmeas foram mais sensíveis do que os machos a uma dose semelhante de naproxeno; tal pode estar relacionado com diferenças na exposição (Cmax), que foi geralmente maior (~1,5 vezes) nas fêmeas em comparação com os machos com uma dose semelhante. As mortes ocorreram com doses ≥ 100 mg/kg/dia de naproxeno em ratinhos macho e ≥ 50 mg/kg/dia em ratinhos fêmea, quando administrado isoladamente e em associação com sumatriptano.

As toxicidades primárias ocorreram no estômago e nos rins. No estômago, as alterações localizaram-se principalmente na região pilórica do estômago glandular (estendendo-se ao duodeno e jejuno nas fêmeas) e foram caracterizadas por erosões e úlceras acompanhadas de inflamação e hiperplasia glandular em animais que receberam altas doses de naproxeno isoladamente ou em combinação com sumatriptano. Nos rins, a dilatação do túbulo cortical foi identificada como toxicidade primária (após administração de naproxeno isoladamente ou em associação com sumatriptano). O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) foi de 100/30 mg/kg/dia de sumatriptano/naproxeno após 13 semanas de administração oral diária repetida a ratinhos machos e fêmeas. A exposição média (AUC_{0-inf}) dos ratinhos ao sumatriptano no NOAEL foi 30-38 vezes superior à exposição humana ao sumatriptano e 0,8-1,4 vezes superior à exposição ao naproxeno após uma dose oral única de sumatriptano/naproxeno em comprimidos.

Genotoxicidade

O sumatriptano e o naproxeno testados isoladamente e em associação foram negativos num ensaio de mutação bacteriana reversa in vitro e num ensaio in vivo em micronúcleos de ratinhos. A associação de sumatriptano e naproxeno foi negativa num ensaio in vitro de linfoma de ratinho tk na presença e ausência de ativação metabólica. O naproxeno isoladamente e em associação com sumatriptano foi positivo num ensaio de clastogenicidade in vitro em células de mamíferos na presença e ausência de ativação metabólica, enquanto o sumatriptano isoladamente foi negativo nestes ensaios. Não foram induzidas aberrações cromossômicas nos linfócitos do sangue periférico após 7 dias de administração duas vezes por dia com a combinação de sumatriptano e naproxeno em voluntários humanos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a associação sumatriptano/naproxeno.

O potencial carcinogénico do sumatriptano foi avaliado em estudos de carcinogenicidade oral em ratinhos e ratos. Não houve evidência de aumento de tumores em nenhuma das espécies relacionada com a administração de sumatriptano. O potencial carcinogénico do naproxeno foi avaliado em dois estudos de carcinogenicidade oral em ratos. Não foi encontrada evidência de tumorigenicidade em nenhum dos estudos.

Fertilidade

O efeito da combinação sumatriptano/naproxeno na fertilidade em animais não foi estudado.

Num estudo em que ratos machos e fêmeas receberam doses diárias de sumatriptano oral antes e durante todo o período de acasalamento, houve uma diminuição da fertilidade relacionada com o tratamento, secundária a uma diminuição do acasalamento em animais tratados com 50 e 500 mg/kg/dia. A dose sem efeito mais elevada para esta observação foi de 5 mg/kg/dia, ou aproximadamente metade da dose oral humana de 100 mg numa base de mg/m^2 . Num estudo semelhante de sumatriptano por via subcutânea não houve evidência de compromisso da fertilidade com doses até 60 mg/kg/dia, a dose máxima testada, que é equivalente a aproximadamente 6 vezes a dose oral humana de 100 mg numa base de mg/m^2 . A administração oral de uma dose máxima tolerada de naproxeno a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento não teve efeitos adversos na fertilidade ou no desempenho reprodutivo. A AUC do naproxeno no estado estacionário foi estimada em cerca de 0,6-0,8 a exposição humana ao naproxeno após um único comprimido de sumatriptano/naproxeno.

Toxicidade no desenvolvimento

O estudo de toxicidade no desenvolvimento (embrião-feto) com a combinação de sumatriptano/ naproxeno foi realizado apenas em coelhos.

O tratamento oral de coelhas prenhes com naproxeno e sumatriptano/naproxeno produziu toxicidade materna, reduções no peso fetal e aumentos nas reabsorções totais e precoces e mortes fetais. A toxicidade materna apresentou-se como diminuição do ganho de peso corporal ou perda de peso corporal durante os períodos de tratamento e redução no consumo de ração. Os pesos fetais (crescimento) foram significativamente reduzidos com todas as doses administradas às progenitoras. Ocorreram aumentos no número médio de reabsorções totais por ninhada e reabsorções precoces por ninhada, e concepções reabsorvidas por ninhada em todos os grupos posológicos. Ocorreram incidências ligeiramente maiores de três tipos de malformações nos grupos tratados - vértebras caudais fundidas, defeitos isolados no septo interventricular e tronco arterioso persistente com defeito secundário no septo interventricular. O NOAEL não foi identificado neste estudo, e a dose de associação mais baixa avaliada foi associada à exposição das progenitoras ao naproxeno (AUC) inferior ou igual à exposição em humanos após um único comprimido de sumatriptano/naproxeno.

Em estudos anteriores realizados em ratos, o tratamento oral de fêmeas prenhas com sumatriptano durante o período de organogênese foi associado a um aumento da incidência de alterações cervicotorácicas e dos vasos sanguíneos umbilicais, toxicidade embrionária/fetal, aumento da incidência de uma síndrome de malformações e diminuição da sobrevivência das crias. A dose sem efeito mais elevada foi de aproximadamente 60 mg/kg/dia, que corresponde a aproximadamente 6 vezes a dose oral humana máxima recomendada de 100 mg numa base de mg/m². O tratamento oral de fêmeas prenhas com naproxeno (25 mg/kg/dia) durante o período de organogênese foi associado a uma diminuição do número de fetos vivos, aumento da perda pré e pós-implantação e aumento da incidência de costelas cervicais secundária a toxicidade materna significativa. A exposição das fêmeas prenhas ao naproxeno no estado estacionário foi de 0,6-0,8 da exposição humana ao naproxeno após um único comprimido de sumatriptano/naproxeno. As concentrações plasmáticas de naproxeno nos fetos foram aproximadamente 0,6 das concentrações maternas.

Toxicidade reprodutiva peri e pós-natal

Não foram efetuados estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com a combinação de sumatriptano/ naproxeno.

O tratamento oral de ratos com sumatriptano durante o final da gestação e durante o aleitamento foi associado a uma diminuição da sobrevivência das crias. A dose sem efeito mais elevada para esta observação foi de 100 mg/kg/dia, aproximadamente 10 vezes a dose oral humana única máxima recomendada de 100 mg numa base de mg/m². O tratamento oral de ratos com naproxeno durante toda a gestação e aleitamento foi associado a uma diminuição da viabilidade da geração F1 e do peso corporal, atraso na maturação e um tamanho ligeiramente inferior da ninhada viva da geração F2. A AUC do naproxeno no estado estacionário para fêmeas da geração F0 neste estudo foi estimada em cerca de 0,6-0,8 a exposição humana ao naproxeno após um único comprimido de sumatriptano/naproxeno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidrogenofosfato de cálcio
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Hidrogenocarbonato de sódio
Povidona
Estearato de magnésio
Talco

Revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Laca de carmim de indigo e alumínio (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco: 3 anos
Blister: 2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com uma tampa de rosca de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças: 9 comprimidos
Cada frasco contém um recipiente com o exsiccante sílica gel e uma espiral de PET.

Blisters de PVC/Al/OPA/Al: 9 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlândia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: XXXXXXXX – 9 comprimidos revestidos por película, 85 mg + 500 mg, frasco de HDPE

N.º de registo: XXXXXXXX – 9 comprimidos revestidos por película, 85 mg + 500 mg, blisters de PVC/Al/OPA/Al

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de março de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO