

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUVALEN 85mg/500mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir tablette 85 mg sumatriptana eşdeğer 119 mg sumatriptan süksinat ve 500 mg naproksen sodyum bulunur.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz Sodyum	41,250 mg
Sodyum Bikarbonat	40,000 mg
Sodyum karboksimetil selüloz	15,750 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Mavi renkli, oblong, bikonveks, çentiksiz film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SUVALEN, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SUVALEN, sadece migren baş ağrısının net şekilde tanısı konulduğunda kullanılmalıdır.

SUVALEN ile tedavi edilen hasta ilk migren atığına yanıt vermiyorsa, sonraki atakları tedavi etmek için SUVALEN kullanmadan önce migren tanısı tekrar düşünülmelidir.

SUVALEN, migren ataklarının profilaksisi için endike değildir.

SUVALEN'in küme baş ağrısı için etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Yetişkinler

Yetişkinler için önerilen doz bir tablettir. SUVALEN en düşük etkili sumatriptan dozundan daha yüksek sumatriptan içerir.

SUVALEN gibi sabit bir kombinasyonun kullanılmasında sumatriptan dozu seçimi, daha yüksek advers reaksiyon potansiyeli olan en yüksek sumatriptan dozunun yararı tartılarak bireysel olarak hesaplanmalıdır.

24 saat içinde önerilen maksimum doz 2 tablettir, en az iki saat arayla alınmalıdır.

30 günlük bir sürede yetişkinlerde ortalama 5'ten fazla migren baş ağrısının tedavisinde güvenliği belirlenmemiştir.

Bireysel hasta tedavi hedefleriyle tutarlı olarak, en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılmalıdır (bkz. bölüm. 4.4).

Uygulama şekli:

SUVALEN aç veya tok karnına alınabilir. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

SUVALEN, kreatinin klirensi 30 mL/dak altında olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Hafif (CrCl: 60 ila 89 mL/dak) veya orta şiddette (CrCl: 30 ila 59 mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda, önceden böbrek hastalığı var olan veya dehidratasyon olan hastalarda serum kreatinin veya kreatinin klirensi değerleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

SUVALEN şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, genç hastalara kıyasla NSAİİ ile ilişkili ciddi kardiyovasküler, gastrointestinal ve/veya renal advers reaksiyonlar açısından daha çok risk altındadır. SUVALEN, böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda, tanımlanamayan koroner arter hastalığı riski yüksek hastalarda ve belirgin kan basıncı artışı görülen hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

SUVALEN almadan önce diğer kardiyovasküler risk faktörlerine (örn., diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite, güçlü kardiyovasküler hastalık öyküsü) sahip geriatrik hastalar için kardiyovasküler değerlendirme önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

SUVALEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Sumatriptan, naproksen veya SUVALEN'in bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar (bkz. Bölüm 6.1),

- İskemik koroner arter hastalığı (KAH) (anjina pectoris, miyokardiyal enfarktüs öyküsü veya tanımlanmış sessiz iskemi) veya Prinzmetal angina/koroner vazospazm olanlar,
- Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı olacak hastalar,
- Wolff-Parkinson-White sendromu veya diğer kardiyak aksesuar iletim yolu bozuklukları ile ilişkili aritmiler,
- İnme veya geçici iskemik atak hikayesi olan veya yüksek inme riski altında olan hemiplejik veya baziler migren hastaları,
- Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda,
- İskemik bağırsak hastalığı olan hastalarda,
- Kontrol altına alınamamış hipertansiyonu olan hastalarda,
- Son 24 saatte ergotamin veya ergotamin türevlerini (dihidroergotamin veya metiserjit gibi) veya başka bir 5-hidroksitriptamin₁ (5-HT₁) agonistini içeren preparatlar ile birlikte kullanımı,
- Monoaminoksidaz A inhibitörü (MAO-A) ile bir arada kullanılması veya son 2 haftadır MAO-A inhibitörü alıyor olmak,
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ'ye bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

-NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

SUVALEN koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Kombine sumatriptan ve naproksen sodyum kullanımı, iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda ve sumatriptan ile NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi

kardiyovasküler olay riskini artırması nedeniyle koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi olacak hastalarda kontrendikedir.

Sumatriptan ile Kardiyovasküler Olaylar

Sumatriptan uygulamasını takiben birkaç saat içinde meydana gelen, akut miyokard enfarktüsü de dahil olmak üzere, ciddi kardiyak advers reaksiyonların raporları seyrekdir. Bu reaksiyonların bazıları, bilinen KAH'ı olmayan hastalarda meydana gelmiştir. SUVALEN, KAH öyküsü olmayan hastalarda bile koroner arter vazospazmına (Prinzmetal anjina) neden olabilir.

Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar ile Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. Mevcut verilere dayanarak, KV trombotik olay riskinin tüm NSAİİ'ler için benzer olduğu belirsizdir. Ciddi KV trombotik olaylarda NSAİİ kullanımı ile sağlanan bazal değere göre nispi artış, KV hastalığı veya KV hastalık için risk faktörleri olduğu bilinen ve bilinmeyenlerde benzer görünmektedir. Bununla birlikte, bilinen KV hastalığı veya risk faktörleri olan hastalarda, artan başlangıç oranları nedeniyle çok ciddi KV trombotik olayların mutlak insidansı daha yüksekti. Bazı gözlemsel çalışmalar, ciddi KV trombotik olay riskinin artması tedavinin ilk haftalarında başladığını bulmuştur. KV trombotik riskindeki artış, daha yüksek dozlarda gözlenmiştir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Koroner Arter Bypass Grefti (CABG) Ameliyatı Sonrası

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur. Koroner arter bypass greft (CABG) ameliyatı sonrası kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

MI Sonrası Hastalar

Danimarka Ulusal Kayıt'larında olan gözlemsel çalışmalar, MI sonrası dönemde NSAİİ'lerle tedavi edilen hastaların, tedavinin ilk haftasında yeniden başlayarak artan enfarktüs, KV ile ilişkili ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin arttığını göstermiştir. Aynı kohortta, MI sonrası ilk yılda ölüm insidansı, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda her 100 kişiden 20 kişi iken, NSAİİ'ye maruz kalmayan hastalarda her 100 kişiden 12 kişi idi. Mutlak ölüm oranı, MI sonrası

ilk yıldan sonra bir miktar düşmesine rağmen, NSAİİ kullanıcılarında artan göreceli ölüm riski, en az dört yıllık takip boyunca devam etmiştir.

SUVALEN tedavisinden önce birden fazla kardiyovasküler risk faktörüne (örn., ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, sigara içme, obezite, güçlü KAH öyküsü) sahip hastalarda kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. KAH veya koroner arter vazospazmı bulgusu varsa, SUVALEN kontrendikedir. Kardiyovasküler değerlendirmesi negatif olan ancak birden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar için, SUVALEN'in ilk dozunu bir sağlık merkezi ortamında uygulamayı ve SUVALEN uygulamasının hemen ardından bir elektrokardiyogram (EKG) yapılması düşünülmelidir. SUVALEN kullanan bu tür hastalar için, aralıklı olarak uzun süreli, periyodik kardiyovasküler değerlendirme yapılması düşünülmelidir.

Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Gastrointestinal Kanama, Ülserasyon ve Perforasyon

SUVALEN'in bir bileşeni olan naproksenin dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %1'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

3,302 yetişkin migren hasta üzerinde yapılan kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda, kombine sumatriptan ve naproksen sodyum alan 1 hasta 3 hafta boyunca 8 doz aldıktan sonra mide ülseri nüksetmiş ve 1 hasta 7 ay üzeri ortalama 8 atak tedavisi olduktan sonra mide ülseri gelişmiştir.

GI Kanama, Ülserasyon ve Perforasyon için Risk Faktörleri

Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid, aspirin, anti-koagülanlar veya serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile birlikte kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli

olunmalıdır. Ayrıca ilerlemiş karaciğer hastalığı ve/veya koagülopatisi olan hastalar, Gİ kanaması açısından yüksek risk altındadır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda Gİ riski en aza indirme stratejileri:

- Mümkün olan en düşük etkili doz en kısa sürede kullanılmalıdır.
- Tek seferde birden fazla NSAİİ kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Tedavideki yararların artan kanama riskinden daha ağır basması beklenmedikçe, yüksek risk altındaki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Aktif Gİ kanaması olanların yanı sıra yüksek riskli hastalar için NSAİİ'ler dışında alternatif tedaviler düşünülmelidir.
- NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olunmalıdır.
- Ciddi bir Gİ advers olaydan şüpheleniliyorsa, derhal değerlendirmeye alınmalı ve tedaviye başlanmalıdır. Ciddi GI advers olay ekarte edilene kadar SUVALEN'i bırakın.
- Kardiyak profilaksisi için düşük doz aspirinin eşzamanlı kullanımı durumunda, hastaları GI kanaması açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Aritmiler

5-HT₁ agonistlerinin uygulanmasından sonra birkaç saat içinde ventriküler taşikardi ve ölüme yol açan ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere hayatı tehdit eden kardiyak ritim bozuklukları bildirilmiştir. Bu rahatsızlıklar meydana gelirse SUVALEN sonlandırılmalıdır. SUVALEN, Wolff-Parkinson-White sendromu veya diğer kardiyak aksesuar iletim yolu bozuklukları ile ilişkili aritmileri olan hastalarda kontrendikedir.

Göğüs, Boğaz, Boyun ve/veya Çene Ağrısı/Sıkılık/Basınç

Prekordiyumda boğaz, boyun ve çenede sıkışma, ağrı, basınç ve ağırlık hissi genellikle sumatriptan ile tedavi sonrası ortaya çıkar ve genellikle kalp kaynaklı değildir. Ancak, bu hastalar yüksek kardiyak risk altındaysa kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. SUVALEN, KAH olan hastalarda ve Prinzmetal varyant anginası olan hastalarda kontrendikedir.

Serebrovasküler Olaylar

5-HT₁ agonistleri ile tedavi edilen hastalarda beyin kanaması, subaraknoid kanama ve inme meydana geldiği görülmüştür ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. 5-HT₁ agonisti, yaşanan semptomların migrenin bir sonucu olmadığı halde migrenin bir sonucu olduğuna dair yanlış bir inançla uygulanmıştır, bu tarz vakalarda, serebrovasküler olayların primer olması olası bir durumdur. Ayrıca migrenli hastalarda belirli serebrovasküler olayların (örn. inme, kanama, geçici iskemik atak) yüksek riski olabilir. Herhangi bir serebrovasküler olay meydana gelirse SUVALEN tedavisi sonlandırılmalıdır.

Daha önce migren tanısı konmamış hastalarda ve atipik semptomlarla başvuran migren hastalarında, baş ağrısını tedavi etmeden önce, potansiyel olarak diğer ciddi nörolojik durumları

elemek için gereken yapılmalıdır. SUVALEN, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer Vazospazm Reaksiyonları

Sumatriptan, periferik vasküler iskemi, gastrointestinal vasküler iskemi ve enfarktüs (karın ağrısı ve kanlı ishal ile kendini gösterir), dalak enfarktüsü ve Raynaud sendromu gibi koroner olmayan vazospastik reaksiyonlara neden olabilir. Herhangi bir 5-HT₁ agonistinin kullanımını takiben koroner olmayan vazospazm reaksiyonunu düşündüren semptom veya bulgular yaşayan hastalarda, ilave SUVALEN almadan önce vazospastik reaksiyon ekarte edilmelidir.

5-HT₁ agonistlerinin kullanımı ile geçici ve kalıcı körlük ve ciddi kısmi görme kaybı raporları bildirilmiştir. Görme bozuklukları migren atağının bir parçası olabileceğinden, bu olaylar ile 5-HT₁ agonistlerinin kullanımı arasında nedensel bir ilişki net olarak kurulmamıştır.

Hepatotoksisite

SUVALEN'in bir bileşeni olan naproksen dahil NSAİİ kullanan hastaların %15'inde bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırda yükselmeler meydana gelebilir. Hepatik anormallikler direkt olarak toksisiteden ziyade aşırı duyarlılığın sonucu olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT veya AST değerlerinde belirgin (normalin üst sınırının 3 katı) yükselmeler bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

SUVALEN şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair semptom ve/veya bulguları olan veya karaciğer testi anormal olan bir hasta, SUVALEN tedavisi sırasında daha şiddetli hepatik reaksiyon gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti ve semptomlar, sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü) ortaya çıkarsa veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse SUVALEN kesilmelidir.

Hastalar hepatotoksitenin belirti ve semptomları (örn., mide bulantısı, yorgunluk, uyuşukluk, ishal, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyeti ve "grip benzeri" semptomlar) açısından bilgilendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti ve semptomlar, sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü) ortaya çıkarsa, SUVALEN'i hemen bırakılmalı ve hastanın klinik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hipertansiyon

SUVALEN'in bir bileşeni olan sumatriptan da dahil olmak üzere 5-HT₁ agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, organ sistemlerinde akut bozulma ile hipertansif kriz de dahil olmak üzere

kan basıncında önemli yükselme bildirilmiştir. Bu olay, hipertansiyon öyküsü olmayan hastaları da içermektedir.

SUVALEN'in bir bileşeni olan naproksen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler yeni bir hipertansiyonun başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bunların her ikisi de kardiyovasküler olayların insidansının artmasına katkıda bulunabilir. NSAİİ'leri alırken, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), beta blokerleri, tiazid diüretikleri veya loop diüretikleri alan hastaların bu tedavilere yanıtlarında bozulma olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

SUVALEN ile tedavi edilen hastaların kan basıncı izlenmelidir. SUVALEN, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Kalp Yetmezliği ve Ödem

Randomize kontrollü çalışmaların, Coxib ve geleneksel NSAİİ Trialists' Collaboration meta-analizi, COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda yaklaşık iki kat artış olduğunu göstermiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarla ilgili bir Danimarka Ulusal Kayıt çalışmasında, NSAİİ kullanımı MI riskini ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini artırdığı görülmüştür.

Ek olarak, NSAİİ'lerle tedavi edilen bazı hastalarda sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. Naproksen kullanımı, bu tıbbi durumları tedavi etmek için kullanılan çeşitli terapötik ajanların (örn., diüretikler, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler)) KV etkilerini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavideki yararların, kalp yetmezliğini kötüleştirme riskinden daha fazla olması beklenmedikçe, şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda SUVALEN kullanımından kaçınılmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda SUVALEN kullanılıyorsa, kötüleşen kalp yetmezliği belirtileri için hastalar izlenmelidir.

Kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon da dahil olmak üzere sodyum kısıtlamasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Aşırı İlaç Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı

Akut migren ilaçlarının (örn., ergotamin, triptanlar, opioidler veya bu ilaçların bir kombinasyonunun ayda 10 gün veya daha fazla bir süre) aşırı kullanımı, baş ağrısının şiddetlenmesine (aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı) yol açabilir. Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı, migren benzeri günlük baş ağrıları veya migren ataklarının sıklığında belirgin bir artış olarak ortaya çıkabilir. Aşırı kullanılan ilaçların kesilmesi dahil olmak üzere hastaların

detoksifikasyonu ve yoksunluk semptomlarının tedavisi (genellikle geçici olan bir baş ağrısı kötüleşmesi) gerekli olabilir.

Serotonin Sendromu

SUVALEN ile özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler), trisiklik antidepresanlar (TSA'lar) ve MAO-A inhibitörleri ile birlikte uygulama sırasında serotonin sendromu oluşabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Serotonin sendromu semptomları arasında mental durum değişiklikleri (örn., ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonom dengesizlik (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikler (örn. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu) ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn. bulantı, kusma, ishal) olabilir. Semptomların başlangıcı genellikle yeni veya daha yüksek dozda bir serotonerjik ilacın alınmasından dakikalar ile saatler sonra ortaya çıkar. Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa SUVALEN sonlandırılmalıdır.

Renal Toksisite ve Hiperkalemi

Renal Toksisite

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompensatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda bir NSAİİ kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Bu reaksiyon için en büyük risk altında olan hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu, dehidratasyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, tuz deplesyonu olanlar, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya ARB'ler kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülür.

Böbrek hastalığı ile ilişkili klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa SUVALEN kesilmelidir.

Tedavideki yararların, böbrek fonksiyonunu kötüleştirme riskinden daha ağır basması beklenmedikçe şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi [CrCl] <30 mL/dak) olan hastalarda SUVALEN kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2). İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda SUVALEN kullanılıyorsa, hastaların böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Hafif (CrCl = 60 ila 89 mL/dak) veya orta (CrCl = 30 ila 59 mL/dak) derecede böbrek yetmezliği, önceden var olan böbrek hastalığı veya dehidratasyonu olan hastalarda böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

SUVALEN'in böbrek etkileri, önceden böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek disfonksiyonunun ilerlemesini hızlandırabilir.

SUVALEN tedavisine başlamadan önce dehidrate veya hipovolemik hastalarda hacim durumu doğrulanmalıdır. SUVALEN kullanımı sırasında böbrek veya karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda böbrek fonksiyonu takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). Tedavi yararlarının böbrek fonksiyonunu kötüleştirme riskinden daha ağır basması beklenmedikçe, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda SUVALEN kullanımından kaçınılmalıdır. İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda SUVALEN kullanılıyorsa, kötüleşen böbrek fonksiyonu açısından hastalar izlenmelidir.

Hiperkalemi

Böbrek yetmezliği olmayan bazı hastalarda bile NSAİİ kullanımına bağlı hiperkalemi dahil olmak üzere serum potasyum konsantrasyonunda artışlar bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, bu etkiler hiporeninemik hipoaldosteronizm durumuna bağlanmıştır.

Anafilaktik reaksiyonlar

SUVALEN'in her iki bileşenine de önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu tür reaksiyonlar yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir. Genel olarak, birden fazla alerjene duyarlılık öyküsü olan bireylerde ilaçlara karşı anafilaktik reaksiyonların ortaya çıkması daha olasıdır ancak naproksen için bilinen aşırı duyarlılığı olmayan hastalarda ve aspirine duyarlı astımı olan hastalarda naproksene bağlı anafilaktik reaksiyon meydana gelmiştir (bkz. 4.3 ve 4.4). Aspirin triyadı olan hastalara SUVALEN verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Ciddi Cilt Reaksiyonları

NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlılık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

SUVALEN, daha önceden NSAİİ'lere karşı ciddi cilt reaksiyonları gelişen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Eozinofili ve Sistemik Semptomlar İle Gözlenen İlaç Reaksiyonu (DRESS)

SUVALEN gibi NSAİİ kullanan hastalarda eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu bildirilmiştir. Bu olaylardan bazıları ölümcül veya yaşamı tehdit edici olmuştur. DRESS tipik olarak kendine has olmasa da ateş, döküntü, lenfadenopati ve/veya yüzde şişme ile kendini gösterir. Diğer klinik belirtiler arasında hepatit, nefrit, hematolojik anormallikler, miyokardit veya miyozit olabilir. Bazen DRESS semptomları akut viral bir enfeksiyona benzeyebilir. Eozinofili sıklıkla mevcuttur. Bu bozukluk durumu değişken olduğundan, burada

belirtilmeyen diğerk organ sistemleri de tutulabilir. Ateş veya lenfadenopati gibi aşırı duyarlılığın erken belirtileri döküntü kadar belirgin olmasa da mevcut olabileceğini belirtmek önemlidir. Bu tür belirti veya semptomlar varsa, SUVALEN durdurulmalı ve hasta hemen değerlendirilmelidir.

Hamilelik

SUVALEN dahil NSAİİ'lerin kullanımı, fetal duktus arteriyozusun erken kapanmasına ve oligohidramniyoz eşlik ettiğinde böbrek yetmezliğine yol açabilecek renal disfonksiyon neden olabileceği için özellikle gebeliğin 20. haftası ve sonrasında kullanımından kaçınılmalıdır.

Hematolojik Etkiler

NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşıkarak Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. SUVALEN dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

SUVALEN dahil NSAİİ'ler kanama olaylarının riskini artırabilir. Pıhtılaşma bozuklukları veya varfarin, diğerk antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar (örn. aspirin), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) ile birlikte kullanımı gibi komorbid durumlar bu riski artırabilir. Bu hastalar kanama belirtileri açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Aspirin Duyarlılığına Bağlı Astım Alevlenmesi

Astımlı hastaların bir alt popülasyonunda, nazal polipler ile komplike olan kronik rinosinüziti de olabilen hastalar aspirine duyarlı olabilir. Aspirine ve diğerk NSAİİ'lere duyarlı hastalarda ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Aspirine duyarlı bu tür hastalarda aspirin ve diğerk NSAİİ'ler arasında çapraz reaktivite bildirildiğinden, SUVALEN bu formda aspirin duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir ve önceden astımı var olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

SUVALEN, önceden astımı olan (aspirin duyarlılığı olduğu bilinmeyen) hastalarda kullanıldığında, astım belirti ve semptomlarındaki değişiklikler açısından izlenmelidir.

Nöbetler

Sumatriptan kullanımı ardından nöbetler bildirilmiştir. Bazıları, nöbet öyküsü olan veya nöbetlere yatkınlık yaratan eşzamanlı koşullar içinde olan hastalarda meydana gelmiştir. Bu tür predispozan faktörlerin belirgin olmadığı hastalarda da bildirilen raporlar vardır. SUVALEN,

epilepsi öyküsü veya düşük nöbet eşiği ile ilişkili durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İltihap ve Ateşin Maskelenmesi

SUVALEN'in inflamasyonu ve muhtemelen ateşi azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyonların saptanmasında tanısal işaretleri azaltabilir.

Laboratuvar testleri

Uyarıcı semptom veya işaretler olmaksızın ciddi Gİ kanaması, hepatotoksisite ve böbrek hasarı ortaya çıkabileceğinden, uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaları tam kan sayımı ve kimyasal profil periyodik olarak takip edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 65,735 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergotamin ve Ergot türevi içeren ilaçlar

Ergotamin ile uzun süreli vazospastik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu etkiler birbirine eklenebileceğinden, SUVALEN ile ergotamin veya ergot türevlerini (dihidroergotamin veya metiserjit gibi) içeren ilaçlar 24 saat içinde birlikte kullanımı kontrendikedir.

Monoamin Oksidaz A-Inhibitörleri

MAO-A inhibitörleri, oral yoldan alınan sumatriptanın sistemik maruziyetini 7 kat artırır. MAO-A inhibitörü alan hastalarda SUVALEN kullanımı kontrendikedir.

Diğer 5-HT₁ agonistleri

5-HT₁ agonisti ilaçlar vazospastik etkilere neden olabilir. Bu etkiler birbirine eklenebileceğinden, SUVALEN ile diğer 5-HT₁ agonistlerinin (örn., triptanlar) 24 saat içinde birlikte kullanımı kontrendikedir.

Hemostazı etkileyen ilaçlar

Naproksen ve varfarin gibi antikoagülanlar kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. Bu nedenle bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi kanama riski daha fazladır.

Trombositlerden serotonin salınımı hemostazda önemli rol oynar. Vaka-kontrol ve kohort epidemiyolojik çalışmalarda, serotonin geri alım inhibitörleri ile NSAİİ'ler ile birlikte kullanımının, tek başına kullanılan NSAİİ'lere göre kanama riski potansiyelinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

SUVALEN ile antikoagülanları (örn., varfarin), antiplatelet ajanlarını (örn., aspirin), seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerini (SNRI'lar) birlikte kullanan hastalar kanama belirtisi açısından izlenmelidir.

Aspirin

Bir farmakodinamik çalışması, düşük doz naproksenin (220 mg/gün veya günde iki kez 220 mg), düşük doz hızlı salımlı aspirinin antiplatelet etkisine müdahale ettiğini ve etkileşimin en belirgin şekilde naproksenin arınma periyodu sırasında gerçekleştiğini göstermiştir.

Kontrollü klinik çalışmalar, NSAİİ'lerin ve analjezik dozlarda aspirinin birlikte kullanımının, tek başına NSAİİ'lerin kullanımından daha büyük bir terapötik etki üretmediğini göstermiştir. Bir klinik çalışmada, NSAİİ ve aspirinin birlikte kullanımı, tek başına NSAİİ kullanımına kıyasla gastrointestinal advers reaksiyonların insidansında önemli ölçüde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Naproksen, tedaviden kesilmesini takiben arınma dönemi süresince aspirinin antiplatelet etkisini değiştirebilir ve bu durum kardiyovasküler olay riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle kardiyoproteksiyon için düşük doz aspirin alan ve aralıklı olarak analjezik kullanması gereken hastalarda aspirinin antiplatelet etkisini değiştirmeyecek veya NSAİİ olmayacak uygun bir tedavi yöntemi seçilmelidir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri/Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri ve Serotonin sendromu

Triptanların, SSRI'lar, SNRI'lar, TSA'lar ve MAO-A inhibitörleri ile birlikte kullanımında serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir.

Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, SUVALEN bırakılmalıdır.

ACE inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokörleri ve Beta blokörler

NSAİİ'ler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokörlerin (ARB'ler) veya beta blokörlerin (propranolol dahil) antihipertansif etkisini azaltabilir. SUVALEN ile ACE inhibitörleri, ARB'ler veya beta blokörlerin birlikte kullanımında hastanın istenen kan basıncına sahip olduğuna emin olmak için kan basıncı izlenmelidir.

Hacim azalması olan (diüretik kullananlar dahil) veya böbrek bozukluğu olan yaşlı hastalarda, NSAİİ'ler ile ACE inhibitörleri veya ARB'lerin birlikte kullanılması olası akut renal yetmezliği dahil renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. SUVALEN ile ACE inhibitörleri veya ARB'lerin birlikte kullanımında hacim azalması olan veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda renal fonksiyonun kötüleşme belirtileri açısından izlenmelidir.

Diüretikler

Pazarlama sonrası gözleendiği gibi klinik çalışmalarda da NSAİİ'lerin bazı hastalarda loop diüretikleri (örn., furosemid) ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu etki, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Digoksin

Naproksen ve digoksinin birlikte kullanımında, yükselmiş serum konsantrasyon düzeyleri ve uzayan digoksin yarılanma ömrü rapor edilmiştir. SUVALEN ile digoksinin beraber kullanımında serum digoksin seviyeleri izlenmelidir.

Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum seviyesinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum birlikte kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından izlenmelidir.

Metotreksat

Bazı NSAİİ'ler ile yüksek dozda metotreksat tedavisinin birlikte alınması sonrası, şiddetli hematolojik ve gastrointestinal toksisitesinden kaynaklı ölümlerle sonuçlanan, yükselmiş ve uzayan serum metotreksat seviyeleri rapor edilmiştir. SUVALEN ile metotreksatın birlikte kullanımında hastalar metotreksat toksisitesi açısından izlenmelidir.

Siklosporin

NSAİİ'ler ve siklosporinlerin birlikte kullanımında nefrotoksosite riski artabilir. SUVALEN ile siklosporinin birlikte kullanımında hastalar renal fonksiyonun kötüleşme belirtileri açısından izlenmelidir.

NSAİİ'ler ve salisilatlar

Naproksen ve diğer NSAİİ'ler veya salisilatlar (örn., diflunisal, salsalat) etkililikte çok az veya hiç artma olmadan gastrointestinal kanama riskini artırır. Naproksenin diğer NSAİİ'ler veya salisilatlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Pemetrekset

NSAİİ'ler ile pemetreksetin birlikte kullanımı, pemetrekset ile ilişkili miyelosupresyon, renal ve gastrointestinal toksisite riskini artırabilir.

SUVALEN ile pemetreksetin birlikte kullanımı sırasında, kreatinin klerensi 45 ila 79 mL/dak arasında değişen böbrek yetmezliği hastaları miyelosupresyon, renal ve GI toksisitesi açısından izlenmelidir. Pemetrekset uygulamasından iki gün önce, uygulama gününde ve iki gün sonrasına kadar kısa eliminasyon yarılanma ömrü olan NSAİİ'lerden (rn., diklofenak, indometasin) kaçınılmalıdır.

Probenesid

Probenesid ile birlikte verilirken, naproksen sodyumun anyon plazma seviyelerini artırmaktadır ve naproksenin yarı ömrünü önemli ölçüde uzatır. Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. Probenesid ile birlikte kullanımda, SUVALEN'in uygulama sıklığını azaltılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi 1 ve 2. trimesterde C, 3.trimesterde D'dir.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

SUVALEN dahil NSAİİ'lerin kullanımı, fetal duktus arteriyozusun erken kapanmasına ve oligohidramniyoz eşlik ettiğinde böbrek yetmezliğine yol açabilecek renal disfonksiyona neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, SUVALEN kullanım dozunu ve süresini gebeliğin yaklaşık 20 ila 30. haftaları arasında sınırlandırılmalıdır ve gebeliğin yaklaşık 30. haftası ve sonrası SUVALEN kullanımından kaçınılmalıdır.

NSAİİ'ler için gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında, sumatriptan ve naproksenin gebelik sırasında klinik doza ilişkin tek başına veya kombinasyon halinde uygulanması, gelişimsel toksisite (fetal malformasyonların insidansında artış, embriyofetal ve yavru mortalitesi, embriyofetal büyümede azalma) ile sonuçlanmıştır. Hayvan verilerine dayanarak, prostaglandinlerin endometriyal vasküler geçirgenlikte, blastosist implantasyonunda ve desidualizasyonda önemli bir rolü olduğu

gösterilmiştir. Yine hayvan çalışmalarında, naproksen sodyum gibi prostaglandin sentez inhibitörlerinin uygulanması, implantasyon öncesi ve sonrası kayıpların artmasına neden olduğu görülmüştür. Prostaglandinlerin de ayrıca fetal böbrek gelişiminde önemli bir rolü olduğu bildirilmiş ve yayınlanmış hayvan çalışmalarında, prostaglandin sentez inhibitörlerinin, klinik olarak uygun dozlarda uygulandığında böbrek gelişimini bozduğu rapor edilmiştir.

SUVALEN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Naproksen anyonu, emziren annelerin sütünde, plazmada bulunan konsantrasyonun yaklaşık %1 konsantrasyonunda bulunmuştur. Sumatriptan, subkutan uygulamayı takiben insan sütüne geçer, tablet uygulanmasını takiben emziren kadınların sütündeki sumatriptan konsantrasyonları hakkında bilgi yoktur. Naproksen veya sumatriptanın anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkileri ya da süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları, annenin SUVALEN için klinik ihtiyacı ve SUVALEN'in emzirilen bebek üzerinde veya annenin altta yatan durumundan kaynaklı olası olumsuz etkileri ile birlikte düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Etki mekanizmasına bağlı olarak, naproksen tabletleri de dahil olmak üzere prostaglandin aracılı NSAİİ'lerin kullanımı, bazı kadınlarda geri dönüşümlü infertilite ile ilişkili olan yumurtalık foliküllerinin yırtılmasını geciktirebilir veya engelleyebilir. Hayvan çalışmalarında da, prostaglandin sentezi inhibitörlerinin uygulanmasının, ovulasyon için gerekli prostaglandin aracılı foliküler yırtılmayı bozma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. NSAİİ'lerle tedavi edilen kadınlarda yapılan küçük çalışmalar da yumurtlamada geri dönüşümlü bir gecikme olduğunu göstermiştir. Gebe kalma gücü çeken veya kısırlık araştırması yapılan kadınlarda naproksen tabletleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kesilmesini düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SUVALEN, baş dönmesine, halsizliğe veya uyuşukluğa neden olabilir. Hastalarda bu ve benzeri istenmeyen etkiler görülür ise, araç veya makine kullanımı gibi dikkat gerektiren aktiviteleri yaparken dikkatli olmalıdırlar.

4.8.İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $<1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemolitik anemi

Yaygın olmayan: Aplastik anemi, trombositopeni, eozinofili

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anaflaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, halüsinasyon,

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Koma, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu

Seyrek: Serotonin sendromu

Çok seyrek: Nöbetler. Bir kısmı önceden nöbet öyküsü olan veya nöbetlere yatkınlık yaratan durumları bulunan hastalarda görölmesine rağmen, önceden yatkınlık yaratacak hiçbir durumu olmayan hastalarla ilgili nöbet raporları da vardır.

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Kalp atım problemleri

Yaygın: Konjestif kalp yetmezliği

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: koroner arter vazospazmı, prinzmetal anjina, miyokard enfarktüsü, inme

Vasküler rahatsızlıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, değişken kan basıncı

Çok seyrek: Raynaud sendromu, periferik vasküler iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Astım, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Peptik ülser, perforasyon, ileri yaştaki fatal olma ihtimali bulunan kanama, mide yanması, özofajit, bulantı, kusma, diyare, midede şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, sağ üst karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Fatal fulminan hepatit, sarılık, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyonları

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, deri raşları

Yaygın olmayan: Eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu (SJS), Toksik epidermal nekroz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu DRESS

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek rahatsızlıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kadınlarda kısırlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağırılık, basınç veya sıkılık hissi (göğüs, boğaz, boyun ve çene bölgesinde), parmaklarda veya ayak parmaklarında karıncalanma veya uyuşma, ağız kuruluğu, hipertermi

Yaygın: Ödem, sıvı tutulması, keyifsizlik, yorgunluk

Yaygın olmayan: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalarda (N = 670), 140 ila 300 mg sumatriptan tek oral dozları önemli yan etkilere neden olmamıştır. Gönüllülerde (N = 174) ise, 140 ila 400 mg'lık tek oral dozlar ciddi yan etkilere neden olmamıştır.

Akut NSAİİ doz aşımını takip eden semptomlar tipik olarak letarji, uyuşukluk, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama meydana gelmiştir.

NSAİİ alımı sonrası hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma meydana gelmiştir ancak bunlar seyreklerdir.

NSAİİ doz aşımı sonrasında hastaları semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik bir antidotu yoktur. Yuttuktan sonraki dört saat içinde görülen semptomatik hastalarda veya yüksek doz aşımı olan hastalarda (önerilen dozun 5 ila 10 katı) kusma ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 ila 100 gram, pediatrik hastalarda vücut ağırlığının kilogramı başına 1 ila 2 gram) ve/veya ozmotik katartik düşünülmelidir. Hemodiyaliz, proteine yüksek derecede bağlanması nedeniyle naproksenin plazma konsantrasyonunu düşürmez. Sumatriptanın serum konsantrasyonları üzerinde hemodiyaliz veya periton diyalizinin nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Yüksek protein bağlanması nedeniyle zorlu diürez, idrarın alkalinizasyonu, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif 5-HT₁ reseptör antagonistleri ve Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: N02CC51

Etki mekanizması

Sumatriptan, klonlanmış 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Sumatriptan migren baş ağrısı tedavisinde terapötik etkilerini muhtemelen intrakraniyal kan damarları ve trigeminal sistemin duyu sinirleri üzerindeki 5 HT_{1B/1D} reseptöründeki agonist etkiler yoluyla gösterir, bu da kraniyal damar daralması ve nöropeptid salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır.

SUVALEN analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahiptir. Diğer NSAİİ'lerdeki gibi SUVALEN'in etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak siklooksijenazın (COX-1 ve COX-2) inhibisyonunu içerir.

Naproksen, in vitro olarak güçlü bir prostaglandin sentezi inhibitörüdür. Tedavi sırasında ulaşılan naproksen konsantrasyonları, in vivo etkiler üretmiştir. Prostaglandinler, afferent sinirleri hassaslaştırır ve hayvan modellerinde ağrıyı indüklemeye bradikininin etkisini güçlendirir. Prostaglandinler inflamasyonun mediatörleridir. Naproksen, prostaglandin sentezinin bir inhibitörü olduğundan, etki şekli, periferik dokulardaki prostaglandinlerin azalmasına bağlı olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sumatriptan, sumatriptan-naproksen sodyum mg olarak verildiğinde, tek başına sumatriptan süksinat 100 mg tabletlerinkine benzer ortalamada C_{maks} değerine sahiptir. SUVALEN 85/500 mg olarak verildiğinde sumatriptanın medyan T_{max}'ı 1 saattir (aralık: 0,3 ila 4 saat), bu durum

sumatriptan süksinat 100 mg tabletlerle karşılaştırıldığında biraz farklıdır (medyan T_{max} 1,5 saat).

Naproksen, kombine sumatriptan-naproksen sodyum 85/500 mg olarak verildiğinde, naproksen sodyum 550 mg tabletlerden yaklaşık %36 daha düşük bir C_{max} 'a ve 5 saatlik bir medyan T_{max} 'a (aralık: 0,3 ila 12 saat) sahiptir, bu durum naproksen sodyum 550 mg tabletlere göre yaklaşık 4 saat daha gecikmelidir.

Sumatriptan ve naproksen için AUC değerleri, sırasıyla sumatriptan süksinat 100 mg tabletler veya naproksen sodyum 550 mg tabletler ile karşılaştırıldığında kombine sumatriptan-naproksen sodyum 85/500 mg ile benzerdir. 16 gönüllüde yapılan çapraz bir çalışmada, kombine sumatriptan-naproksen sodyum 85/500 mg olarak uygulanan her iki bileşenin farmakokinetiği, migren atağı sırasında ve migrensiz bir dönemde benzerdi.

Sumatriptanın biyoyararlanımı, esas olarak presistemik (ilk geçiş) metabolizmaya ve kısmen tamamlanmamış absorpsiyona bağlı olarak yaklaşık %15'tir.

Naproksen, %95 oranında in vivo biyoyararlanımı ile gastrointestinal sistemden emilir.

Sumatriptan-naproksen sodyum olarak uygulanan sumatriptan veya naproksenin biyoyararlanımı üzerinde yiyeceklerin önemli bir etkisi olmadı, ancak sumatriptanın T_{max} 'ını yaklaşık 0,6 saat biraz geciktirdi.

Dağılım

Sumatriptanın plazma proteine bağlanması %14 ila %21'dir, diğer ilaçların proteine bağlanması üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Dağılım hacmi 2,7 L/kg'dır.

Naproksenin dağılım hacmi 0,16 L/kg'dır. Terapötik seviyelerde %99'dan fazla albümine bağlıdır. 500 mg/gün'den fazla naproksen dozunda, daha yüksek dozlarda plazma proteine bağlanmasının uygunluğunun neden olduğu klirens artışına bağlı olarak plazma seviyelerinde orantısız daha az bir artış vardır (ortalama C_{ss} = 36,5, 49,2 ve 56,4 mg/L ile 500-; 1.000-; ve 1.500-mg sırasıyla günlük naproksen dozları). Bununla birlikte, bağlanmamış naproksen konsantrasyonu dozla orantılı olarak artmaya devam eder.

Biyotransformasyon

İnsan mikrozomlarıyla yapılan in vitro çalışmalar, sumatriptanın ağırlıklı olarak A izoenzimi olan monoamin oksidaz (MAO) tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. MAO-B inhibitörü ile anlamlı bir etki görülmedi.

Naproksen yaygın biçimde 6-0 dezmetil naproksene metabolize olur hem ana metabolit hem de diğer metabolitler, metabolize edici enzimleri indüklemeyiz.

Eliminasyon

Sumatriptanın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Oral yoldan uygulanan karbon 14 etiketli ¹⁴C-sumatriptan, büyük ölçüde böbrekler yoluyla atılmıştır (yaklaşık %60), yaklaşık %40'ı dışkıda bulunmuştur. İdrarla atılan karbon 14 etiketli bir sumatriptan dozunun çoğu, her ikisi de inaktif olan ana metabolit indol asetik asit (IAA) veya IAA glukuroniddir. Dozun yüzde üçü değişmemiş sumatriptan olarak geri kazanılabilir.

Naproksen klerensi 0,13 mL/dak/kg'dır. Herhangi bir dozdaki naproksenin yaklaşık %95'i, başlıca naproksen (%1'den az), 6-0-desmetil naproksen (%1'den az) veya bunların konjugatları (%66 ila %92) olarak idrarla atılır. İnsanlarda naproksen anyonunun plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Naproksenin hem metabolitlerinin hem de konjugatlarının yarı ömürleri 12 saatten kısadır ve bunların atılma hızlarının, naproksenin plazmadan kaybolma hızıyla yakından örtüştüğü bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitler birikebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Geriyatrik hastalarda kombine sumatriptan ve naproksen sodyumun farmakokinetiği çalışılmamıştır. Yaşlı hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında azalma olması daha olasıdır.

Yaşlılarda (ortalama yaş: 72, 2 erkek ve 4 kadın) ve migrenli hastalarda (ortalama yaş: 38, 25 erkek ve 155 kadın) oral sumatriptanın farmakokinetiği, sağlıklı erkek gönüllüler ile benzerdi (ortalama yaş:30).

Çalışmalarda, naproksenin toplam plazma konsantrasyonu değişmemiş olsa da, bağlanmamış fraksiyon toplam naproksen konsantrasyonunun %1'inden az olmasına rağmen, naproksenin bağlanmamış plazma fraksiyonu yaşlılarda artmıştır. Yaşlı kişilerde bağlanmamış çukur naproksen konsantrasyonlarının, genç deneklerde %0,05 ila %0,075'e kıyasla toplam naproksen konsantrasyonunun %0,12 ila %0,19'u arasında olduğu bildirilmiştir

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin kombine sumatriptan-naproksen sodyum farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Naproksen, metabolitleri ve konjugatları esas olarak böbrekler tarafından atıldığından, böbrek yetmezliği varlığında naproksen metabolitlerinin birikme potansiyeli mevcuttur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda naproksen eliminasyonu azalır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin kombine sumatriptan-naproksen sodyum farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Bir çalışmada, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (n = 8) sağlıklı gönüllüler (n = 8) ile cinsiyet, yaş ve kilo açısından eşleştirilmiştir. Karaciğer

yetmezliği olan hastalarda sumatriptanın EAA ve C_{maks} 'ında yaklaşık %70'lik bir artış ve bir T_{maks} değeri ise sağlıklı deneklere göre 40 dakika daha erken olduğu gösterilmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sumatriptanın farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Cinsiyet

Havuzlanmış 5 farmakokinetik çalışmanın analizinde, cinsiyetin kombine sumatriptan-naproksen sodyumun sistemik maruziyeti üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

İrk

İrkin kombine sumatriptan naproksen sodyum farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sumatriptanın sistemik klirensi ve C_{max} 'ı siyah (n = 34) ve beyaz (n = 38) sağlıklı erkek gönüllülerde benzerdi.

5.3. Klinik öncesi güvenliлік verileri

Karsinojenisite

Kombine sumatriptan-naproksen sodyumun karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır. Fare ve sıçandaki karsinojenisite çalışmalarında, sumatriptan sırasıyla 78 ve 104 hafta boyunca 160 mg/kg/gün doza kadar oral yoldan uygulanmıştır. Test edilen en yüksek dozlar, mg/m² bazında 170 mg olup, sumatriptanın maksimum insan günlük dozunun (MHDD) yaklaşık 5 (fare) ve 9 (sıçan) katıdır (24 saatlik süre içinde iki tablet kombine sumatriptan-naproksen sodyum 85/500 mg).

2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında naproksenin karsinojenik potansiyeli, sıçanlarda 8, 16 ve 24 mg/kg/gün dozlarında ve yine 2 yıllık bir oral karsinojenisite çalışmasında sıçanlarda 8 mg/kg/gün dozunda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da tümörijenite kanıtı bulunamadı. Test edilen en yüksek doz, mg/m² bazında naproksenin MHDD'sinden (1000 mg) daha düşük idi.

Mutajenezis

Bir in vitro bakteriyel ters mutasyon deneyinde ve farelerde bir in vivo mikronükleus deneyinde, tek başına ve kombinasyon halinde test edilen sumatriptan ve naproksen sodyum negatifti.

Bir in vitro fare lenfoma tk deneyinde sumatriptan ve naproksen sodyum kombinasyonu, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda negatifti. Bununla birlikte, ayrı in vitro fare lenfoma tk analizinde, tek başına naproksen sodyum, metabolik aktivasyon varlığında tekrarlanabilir şekilde pozitifti.

Naproksen sodyum tek başına ve sumatriptan ile kombinasyon halinde, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda memeli hücrelerinde bir in vitro klastojenisite deneyinde pozitifti.

Kombinasyon için klastojenik etki bu tahlilde tekrarlanabilirdi ve tek başına naproksen sodyum ile gözlemlenenden daha büyüktü. Bu tahlillerde tek başına Sumatriptan ise negatifti.

İnsan gönüllülerde 7 gün boyunca günde iki kez verilen kombine sumatriptan ve naproksen sodyum dozunun ardından periferik kan lenfositlerinde kromozomal anormallikler indüklenmedi.

Önceki çalışmalarda, tek başına sumatriptan in vitro (bakteriyel ters mutasyon [Ames], Çin hamsteri V79/HGPRT'de gen hücresi mutasyonu, insan lenfositlerinde kromozomal sapma) ve in vivo (sıçan mikronükleus) tahlillerinde negatifti.

Fertilite

Kombine sumatriptan ve naproksen sodyumun fertilite üzerine etkisi çalışılmamıştır.

Oral sumatriptan alan köpeklerde kornea epitelinde kornea opasiteleri ve kusurları gelişmiştir. Kornea opasiteleri, 1 aylık tedaviden sonra, test edilen en düşük doz olan 2 mg/kg/gün'de görüldü. 60 haftalık bir çalışmada kornea epitelinde kusurlar kaydedildi. Bu toksisiteler için ön incelemeler yapılmadı ve etkisiz dozlar belirlenmedi. Test edilen en düşük doz, mg/m² bazında sumatriptanın MHDD'sinden (170 mg) daha düşük idi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Mikrokristalin Selüloz

Dibazik Kalsiyum Fosfat Anhidrat

PVP K-90

Kroskarmelloz Sodyum

Sodyum Bikarbonat

Kırmızı Demir Oksit

Talk

Magnezyum Stearat

Kolloidal Silikon Dioksit

Kaplama materyali

Sodyum karboksimetil selüloz

Maltodextrin

Dextroz Monohidrat

Titanyum Dioksit

Lesitin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde PVC/PVDC/Alu blisterlerde 2, 4 ya da 9 film kaplı tablet olarak kullanıma sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A. Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.

No:10 / 34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Fax: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2024/569

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ