

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sumanet 85 mg/500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 119 mg di sumatriptan succinato corrispondenti a 85 mg di sumatriptan e 500 mg di naprossene sodico corrispondenti a 457 mg di naprossene.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 60 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa a forma di capsula, rivestita con film di colore blu medio, con lunghezza, larghezza e spessore di 19 mm x 10 mm x 7 mm, con la scritta "85/500" in rilievo su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sumanet è indicato per il trattamento acuto della fase di cefalea degli attacchi di emicrania con o senza aura in pazienti adulti in cui il trattamento con un monocomponente è insufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Sumanet è indicato per il trattamento acuto dell'emicrania e non deve essere usato a scopo profilattico. La dose raccomandata di sumatriptan/naprossene non deve essere superata.

È consigliabile somministrare il sumatriptan/naprossene il più presto possibile dopo l'inizio della cefalea emicranica, ma è efficace se somministrato in qualsiasi momento della fase di cefalea.

La dose raccomandata per gli adulti è una compressa di sumatriptan/naprossene 85 mg/500 mg.

Se il paziente non risponde alla prima dose di sumatriptan/naprossene, non deve essere assunta una seconda dose per lo stesso attacco.

Se il paziente ha risposto alla prima dose, ma i sintomi si ripresentano, è possibile somministrare una seconda dose, a condizione che vi sia un intervallo minimo di due ore tra le due dosi.

La dose massima raccomandata in un periodo di 24 ore è di 2 compresse, assunte a distanza di almeno 2 ore l'una dall'altra. La sicurezza del trattamento di una media di più di 5 attacchi di emicrania in un periodo di 30 giorni non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di sumatriptan/naprossene nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Anziani (oltre 65 anni)

Sumatriptan/naprossene non è stato studiato nei pazienti geriatrici e il suo uso in questa popolazione non è raccomandato. I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una riduzione della funzionalità epatica e renale associata all'età.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di sumatriptan/naprossene non è stato studiato. Sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa (Child Pugh B e C) (vedere paragrafo 4.3). Sumatriptan/naprossene non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). Se è necessario utilizzare sumatriptan/naprossene in pazienti con compromissione epatica lieve, deve essere utilizzata una sola dose nell'arco delle 24 ore e il paziente deve essere monitorato durante il trattamento.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di sumatriptan/naprossene non è stato studiato. L'uso di sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con GFR inferiore a 30 mL/min/1,73m² (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, deve essere somministrata una sola dose nell'arco delle 24 ore e la funzione renale deve essere monitorata durante il trattamento.

Metodo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Sumanet devono essere deglutite intere con acqua. Le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate, poiché ciò può influire sulla velocità di assorbimento ottimale del farmaco.

Le compresse di Sumanet possono essere somministrate con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con

- insufficienza cardiaca severa, storia di infarto del miocardio o di cardiopatia ischemica, vasospasmo coronarico (angina di Prinzmetal), malattia vascolare periferica o sintomi o segni compatibili con una cardiopatia ischemica
- storia di attacco ischemico transitorio o attacco ischemico transitorio (TIA, *transient ischaemic attack*), perché questi pazienti sono ad alto rischio di attacco ischemico
- precedenti manifestazioni di reazioni di ipersensibilità (ad esempio polipi nasali, asma, rinite, angioedema o orticaria) in risposta all'ibuprofene, all'aspirina o ad altri farmaci antinfiammatori/analgesici non steroidei (FANS). Queste reazioni possono essere fatali. In questi pazienti sono state segnalate reazioni severe di tipo anafilattico al naprossene.
- storia di sanguinamento o perforazione del tratto gastrointestinale superiore, correlata a precedente terapia con FANS
- ulcera peptica acuta attiva o sanguinamento gastrointestinale o episodi precedenti ricorrenti (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento accertato)
- ipertensione moderata e severa e ipertensione lieve non controllata
- compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare, GFR <30 mL/min/1,73m²)
- compromissione epatica moderata e severa.

Non utilizzare sumatriptan/naprossene

- in concomitanza con ergotamina, o derivati dell'ergotamina (inclusa la metisergide) o qualsiasi agonista del recettore triptano/5-idrossitriptamina1 (5-HT₁)
- in concomitanza con inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) reversibili (ad es. moclobemide) o irreversibili (ad es. selegilina) (vedere paragrafo 4.5)
- a 2 settimane dall'interruzione della terapia con IMAO (vedere paragrafo 4.5)
- durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sumatriptan/naprossene deve essere utilizzato solo in presenza di una chiara diagnosi di emicrania.

L'uso di sumatriptan/naprossene non è indicato per la gestione dell'emicrania emiplegica, basilare o oftalmoplegica.

Prima di procedere al trattamento con sumatriptan/naproxen, è necessario escludere condizioni neurologiche potenzialmente gravi (ad es. attacco ischemico, TIA) se il paziente presenta sintomi atipici o se non ha ricevuto una diagnosi appropriata per l'uso di sumatriptan.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la dose efficace più bassa per la durata più breve necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito). I pazienti trattati a lungo termine con FANS devono essere sottoposti a regolare controllo medico per monitorare gli eventi avversi. Secondo l'International Headache Society (IHS), l'assunzione regolare di farmaci per l'emicrania acuta o sintomatica per più di 9 giorni al mese e per più di 3 mesi può predisporre alla cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH, medication overuse headache). Di solito, ma non regolarmente, si risolve dopo l'interruzione dell'uso eccessivo di farmaci.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Sumatriptan

Il sumatriptan, un componente di Sumanet, può causare vasospasmo coronarico. Sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata, malattia coronarica ischemica, aritmie cardiache e in quelli con storia di infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.3). Sumatriptan/naprossene non è raccomandato nei pazienti con storia familiare o fattori di rischio predittivi di malattia coronarica.

Il sumatriptan può essere associato a sintomi transitori, tra cui dolore e fitte al petto che possono essere intensi e coinvolgere la gola (vedere paragrafo 4.8). Se si ritiene che tali sintomi indichino una cardiopatia ischemica, non si devono somministrare ulteriori dosi di sumatriptan e si deve effettuare una valutazione appropriata.

Il sumatriptan non deve essere somministrato a pazienti con fattori di rischio per cardiopatia ischemica, compresi i pazienti forti fumatori o utilizzatori di terapie sostitutive della nicotina, senza una preventiva valutazione cardiovascolare (vedere paragrafo 4.3). Particolare considerazione deve essere data alle donne in post-menopausa e ai maschi di età superiore ai 40 anni con questi fattori di rischio. Queste valutazioni, tuttavia, potrebbero non identificare tutti i pazienti affetti da patologie cardiache e, in casi molto rari, si sono verificati eventi cardiaci gravi in pazienti senza patologie cardiovascolari pregresse.

Il sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con ipertensione lieve controllata, poiché in una piccola percentuale di pazienti sono stati osservati aumenti transitori della pressione arteriosa e un aumento della resistenza vascolare periferica (vedere paragrafo 4.3).

Naprossene

Il naprossene sodico, un componente di Sumanet, è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). L'uso di alcuni FANS è associato a un aumento dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (come infarto del miocardio, ictus o eventi trombotici) che possono essere fatali. Il rischio può aumentare con la durata dell'uso. I pazienti con malattie cardiovascolari o fattori di rischio per le malattie cardiovascolari possono essere maggiormente a rischio.

L'uso di FANS, come il naprossene sodico, che è un componente di Sumanet, può favorire la ritenzione di sodio in modo dose-dipendente, attraverso un meccanismo renale, con conseguente aumento della pressione arteriosa e/o esacerbazione dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Le informazioni provenienti da studi clinici e da dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (soprattutto in dosi elevate e con un uso a lungo termine) può essere associato a un leggero aumento del rischio di trombosi arteriosa (per esempio infarto del miocardio o ictus). Gli studi epidemiologici suggeriscono che il naprossene a basse dosi (1 000 mg al giorno) può essere associato a un rischio minore, ma non si può escludere un certo rischio.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con naprossene solo dopo attenta valutazione. Analoga valutazione deve essere fatta prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (per esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo).

Sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione

Naprossene

Sanguinamenti gastrointestinali, ulcerazioni e perforazioni, che possono essere fatali, sono stati segnalati con l'uso di tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi di preavviso o la comparsa in precedenza di effetti collaterali gastrointestinali severi.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione è maggiore con dosi più elevate, con la comparsa in precedenza di ulcerazione, in particolare se complicata da sanguinamento e perforazione (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con il dosaggio più basso disponibile. Il trattamento combinato con prodotti gastro-protettivi (per esempio misoprostolo o inibitori della pompa protonica) deve essere preso in considerazione in questi pazienti e in quelli che necessitano contemporaneamente di basse dosi di acido acetilsalicilico o di altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti che in precedenza hanno avuto problemi di tossicità gastrointestinale, in particolare i pazienti anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (in particolare il sanguinamento), in particolare all'inizio del trattamento. È necessaria cautela nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali che possono aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e prodotti che contrastano l'aggregazione piastrinica, come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verificano sanguinamenti gastrointestinali o ulcerazioni in pazienti che ricevono naprossene, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3). I FANS devono essere usati con cautela nei pazienti con un'anamnesi di malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché queste condizioni possono peggiorare (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da serotonina

Sumatriptan

Sono state riportate rare segnalazioni post-marketing che descrivono pazienti con sindrome da serotonina (tra cui alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'uso di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) e sumatriptan. La sindrome da serotonina è stata segnalata in seguito al trattamento concomitante con triptani e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*). Se il trattamento concomitante con sumatriptan e un SSRI o un SNRI è clinicamente giustificato, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR)

Naprossene

In associazione al trattamento con naprossene, dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) potenzialmente pericolosi per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano avere il rischio maggiore di queste reazioni all'inizio del trattamento: nella maggior parte dei casi la reazione è iniziata nel primo mese di trattamento.

Se si manifestassero segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Sumanet deve essere sospeso immediatamente. Se il paziente ha sviluppato SJS, TEN o DRESS con l'uso di Sumanet, il trattamento con Sumanet non deve essere ripreso e deve essere interrotto definitivamente.

Reazioni ematologiche

Naprossene

Il naprossene riduce l'aggregazione piastrinica e prolunga il tempo di sanguinamento. I pazienti affetti da disturbi della coagulazione o sottoposti a terapie farmacologiche che interferiscono con l'emostasi devono essere attentamente osservati in caso di somministrazione di prodotti contenenti naprossene (vedere paragrafo 4.5).

Crisi convulsive

Sumatriptan

Il sumatriptan deve essere usato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di crisi convulsive o con altri fattori di rischio che abbassano la soglia delle crisi epilettiche, poiché sono state segnalate crisi convulsive in associazione al

sumatriptan (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Sumatriptan

I pazienti con ipersensibilità nota alle sulfonamidi possono manifestare una reazione allergica in seguito alla somministrazione di sumatriptan. Le reazioni possono variare dall'ipersensibilità cutanea all'anafilassi. Le prove di sensibilità crociata sono limitate, tuttavia è necessario usare cautela prima di utilizzare sumatriptan in questi pazienti.

Naprossene

Nei soggetti predisposti possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. Reazioni anafilattiche (anafilatoidi) possono verificarsi sia in pazienti con che senza anamnesi di ipersensibilità o esposizione all'acido acetilsalicilico, ad altri FANS o a prodotti contenenti naprossene. Possono inoltre verificarsi in soggetti con anamnesi di angioedema, reattività broncospastica (ad esempio asma), rinite e polipi nasali. Le reazioni anafilattoidi, come l'anafilassi, possono avere esito fatale.

Effetti renali

Naprossene

La disidratazione durante l'uso di un analgesico antinfiammatorio (ad es. FANS) aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, pertanto l'eventuale disidratazione del paziente deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con naprossene. Il trattamento con naprossene deve essere iniziato con cautela nei pazienti con una storia considerevole di disidratazione. Come altri analgesici antinfiammatori, il trattamento a lungo termine con naprossene ha causato necrosi papillare renale e altre alterazioni patologiche renali.

La somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e far precipitare l'insufficienza renale. I pazienti più a rischio di questa reazione sono quelli con funzionalità renale compromessa, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e gli anziani. In questi pazienti deve essere monitorata anche la funzionalità renale anche (vedere anche paragrafo 4.2).

Sono stati segnalati casi di compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale, nefrite interstiziale acuta, ematuria, proteinuria, necrosi papillare renale e occasionalmente sindrome nefrosica associati al naprossene.

Disturbi respiratori

Naprossene

È necessaria cautela se somministrato a pazienti che soffrono di asma bronchiale o di malattie allergiche, o che hanno una storia pregressa di asma bronchiale o di malattie allergiche, poiché è stato segnalato che i FANS possono precipitare il broncospasmo in questi pazienti.

Anziani

Naprossene

I pazienti anziani e/o debilitati presentano una maggiore frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamenti e perforazioni gastrointestinali che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). L'uso prolungato di FANS in questi pazienti non è raccomandato. Quando è necessaria una terapia prolungata, i pazienti devono essere controllati regolarmente.

Uso in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa

Naprossene

Come con altri FANS, possono verificarsi alterazioni di uno o più test di funzionalità epatica. Le anomalie epatiche possono essere il risultato di ipersensibilità piuttosto che di tossicità diretta. Reazioni epatiche severe, tra cui ittero ed epatite (alcuni casi di epatite sono stati fatali) sono state riportate con questo farmaco come con altri FANS. È stata segnalata una reattività crociata.

Nei pazienti con insufficienza renale il naprossene deve essere somministrato con estrema cautela, soprattutto se si tratta di un trattamento a lungo termine. È inoltre necessario garantire una diuresi sufficiente.

In caso di ridotta perfusione renale, si raccomanda di monitorare la funzione renale prima e durante il trattamento con naprossene.

Sumatriptan

Il sumatriptan deve essere somministrato con cautela a pazienti con condizioni che possono influenzare in modo significativo l'assorbimento, il metabolismo o l'escrezione dei farmaci, ad esempio una compromissione della funzionalità epatica (Child Pugh di grado A o B; vedere paragrafi 4.2 e 5.2) o renale.

Combinazione con altri FANS

Naprossene

La combinazione di prodotti contenenti naprossene e altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, non è raccomandata a causa del rischio cumulativo di indurre gravi eventi avversi correlati ai FANS.

Effetti oculari

Naprossene

In rari casi sono state segnalate anomalie oculari (vedere paragrafo 4.8) dovute all'impiego di FANS, tra cui il naprossene, anche se non è stato possibile stabilire un nesso causale. I pazienti in cui si verificano disturbi visivi durante il trattamento con naprossene devono sottoporsi ad una visita oftalmologica.

Altre avvertenze

Sumatriptan

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso concomitante di triptani e preparati a base di erbe contenenti iperico, *Hypericum perforatum*).

Naprossene

Le attività antipiretiche e antinfiammatorie del naprossene possono ridurre la febbre e l'infiammazione, diminuendone l'utilità come segni diagnostici.

L'uso prolungato di qualsiasi tipo di antidolorifico per la cefalea può peggiorarla. Se si verifica o si sospetta questa situazione, è necessario richiedere un parere medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH) deve essere sospettata nei pazienti che hanno cefalee frequenti o quotidiane nonostante (o a causa) l'uso regolare di farmaci per la cefalea.

Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e disturbi misti del tessuto connettivo può esserci un aumento del rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti è stato segnalato un lieve edema periferico.

Negli studi metabolici non è stata osservata ritenzione di sodio, ma non si può escludere che alcuni pazienti con funzioni cardiache (presumibilmente) anomale siano più a rischio di manifestare questo effetto collaterale.

Se la cute diventa delicata, se compaiono vescicole o altri sintomi che indicano una pseudoporfiria, il trattamento deve essere interrotto e il paziente deve essere monitorato attentamente.

In casi eccezionali, la varicella può causare complicazioni infettive severe della cute e dei tessuti molli. Ad oggi non è possibile escludere il ruolo dei FANS nel potenziamento di queste infezioni. Si raccomanda pertanto di evitare l'uso di naprossene in caso di varicella.

Pazienti anziani

Si raccomanda cautela quando si somministrano dosi elevate di naprossene a pazienti anziani, poiché vi sono indicazioni che la quantità di naprossene non legato alle proteine aumenti in questi pazienti. I pazienti anziani manifestano più frequentemente gli effetti collaterali dei FANS, in particolare il sanguinamento gastrointestinale e la perforazione, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 60 mg di sodio per compressa, pari al 3% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Sumanet e altri farmaci. Le interazioni con Sumanet dovrebbero riflettere quelle dei singoli componenti.

Ergotamina e triptani/agonisti dei recettori 5-HT₁

Sumatriptan

È stato segnalato che i farmaci contenenti ergot causano reazioni vasospastiche prolungate. Poiché esiste una base teorica per l'additività di questi effetti, i farmaci contenenti ergot o di tipo ergot (come la diidroergotamina o la metisergide) sono controindicati nelle 24 ore successive alla somministrazione di sumatriptan/naprossene (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di sumatriptan/naprossene con altri agonisti 5-HT₁ non è stata valutata in pazienti affetti da emicrania. Poiché un aumento del rischio di vasospasmo coronarico è una possibilità teorica con la co-somministrazione di agonisti 5-HT₁, l'uso di questi farmaci a distanza di 24 ore l'uno dall'altro è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori delle monoamino ossidasi

Sumatriptan

In studi condotti su un numero limitato di pazienti, gli inibitori delle MAO riducono la clearance del sumatriptan succinato, aumentando significativamente l'esposizione sistemica. Pertanto, il trattamento con sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti che ricevono IMAO e nelle 2 settimane successive all'interruzione della terapia con IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Sumatriptan

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing che hanno riportato pazienti con sindrome da serotonina (tra cui alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'uso di SSRI e sumatriptan. La sindrome da serotonina è stata segnalata anche in seguito al trattamento concomitante con triptani e SNRI (vedere paragrafo 4.4).

Naprossene

Esiste un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4) quando gli SSRI sono associati ai FANS.

Anticoagulanti

Naprossene

L'assunzione di FANS in combinazione con anticoagulanti come warfarin o eparina non è considerata sicura se non sotto il diretto controllo del medico, poiché i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4).

Metotrexato

Naprossene

Si consiglia cautela in caso di somministrazione concomitante di metotrexato a causa del possibile aumento della sua tossicità, poiché è stato riportato che il naprossene, tra gli altri FANS, riduce la secrezione tubulare del metotrexato in un modello animale.

Glicosidi cardiaci

Naprossene

I FANS possono aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci quando vengono co-somministrati con glicosidi cardiaci come la digossina. Durante e dopo la terapia concomitante con FANS può essere necessario un maggiore monitoraggio e un aggiustamento del dosaggio dei glicosidi digitalici.

Litio

Sumatriptan

L'uso concomitante di sumatriptan e litio può aumentare il rischio di sindrome da serotonina.

Naprossene

Si consiglia di monitorare le concentrazioni plasmatiche di litio quando si interrompe o si inizia una terapia con un FANS, poiché può verificarsi un aumento delle concentrazioni di litio.

Ciclosporina

Naprossene

Come per tutti i FANS, si consiglia cautela in caso di co-somministrazione di ciclosporina a causa dell'aumento del rischio di nefrotossicità.

Tacrolimus

Naprossene

Esiste un possibile rischio di nefrotossicità quando i FANS vengono somministrati con tacrolimus.

Acido acetilsalicilico

Naprossene

I dati di farmacodinamica clinica suggeriscono che l'uso concomitante di naprossene per più di un giorno consecutivo può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'attività piastrinica e questa inibizione può persistere fino a diversi giorni dopo l'interruzione della terapia con naprossene. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

Agenti antiaggreganti piastrinici

Naprossene

Esiste un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4) quando gli agenti antiaggreganti piastrinici vengono combinati con i FANS.

Studi sperimentali hanno rilevato che il clopidogrel aumenta la perdita di sangue gastrointestinale indotta dal naprossene. Questo vale probabilmente per tutti i FANS.

I FANS non devono essere associati alla ticlopidina a causa dell'ulteriore inibizione della funzione trombocitaria.

Test di laboratorio

Non è stata studiata la capacità del sumatriptan/naprossene di interferire con i test di laboratorio clinici comunemente utilizzati.

Sumatriptan

Non è noto se il sumatriptan succinato interferisca con i test di laboratorio clinici comunemente utilizzati.

Naprossene

Si suggerisce di interrompere temporaneamente la terapia con naprossene 48 ore prima dell'esecuzione dei test di funzionalità surrenalica, perché il naprossene può interferire alterando alcuni test per gli steroidi 17-chetogenici. Analogamente, il naprossene può interferire con alcuni saggi dell'acido 5-idrossiindoleacetico urinario.

Il naprossene può diminuire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento. Questo effetto deve essere tenuto presente quando si determinano i tempi di sanguinamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Naprossene

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale. I dati di studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazioni

cardiache e gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1% a circa l'1,5%. È accettato che il rischio aumenti con la dose e la durata del trattamento.

A partire dalla 20a settimana di gravidanza, l'uso di naprossene può causare oligoidramnios dovuto a disfunzione renale fetale. Questo fenomeno può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e di solito è reversibile con l'interruzione dello stesso. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali, si è risolta dopo la sospensione del trattamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale, che può evolvere in insufficienza renale con oligoidroamnios (vedere quanto sopra riportato e sottoriportato).

Al termine della gravidanza la madre e il neonato sono esposti a:

- -possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, effetto antiaggregante, che può verificarsi anche a dosi molto basse
- inibizione della contrazione dell'utero con conseguente ritardo o prolungamento del parto.

Sumatriptan

Sono disponibili dati post-marketing sull'uso di sumatriptan durante il primo trimestre di gravidanza in oltre 1 000 donne. Sebbene i dati non contengano informazioni sufficienti per trarre conclusioni definitive, questi non indicano un aumento del rischio di difetti congeniti. L'esperienza sull'uso di sumatriptan nel secondo e terzo trimestre è limitata.

Sumatriptan/naprossene

Sumanet non deve essere usato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Se Sumanet viene utilizzato da una donna che sta cercando di rimanere incinta, o nel primo o secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta il più bassa possibile e il trattamento deve essere il più breve possibile. Il monitoraggio prenatale per l'oligoidramnios e la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione dopo l'esposizione al naprossene per diversi giorni a partire dalla 20a settimana gestazionale. Sumanet deve essere interrotto se si riscontrano oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

Sumanet è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Entrambi i componenti attivi sumatriptan/naprossene di Sumanet sono escreti nel latte materno. A causa del potenziale di reazioni avverse gravi a sumatriptan/naprossene nei lattanti, l'uso di Sumanet deve essere evitato nelle donne che allattano al seno. Il latte prodotto nelle 12 ore successive al trattamento deve essere gettato.

Fertilità

L'uso di naprossene, come di qualsiasi farmaco noto per inibire la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine, può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che tentano di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte a indagini sull'infertilità, si deve prendere in considerazione la sospensione del naprossene.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sumanet può causare sonnolenza e vertigini che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Poiché Sumanet contiene sia sumatriptan succinato che naprossene sodico, lo stesso schema di reazioni avverse riportato per questi singoli componenti può verificarsi con il prodotto combinato.

In seguito all'uso di agonisti 5-HT₁, come il sumatriptan, si sono verificati gravi eventi cardiaci, tra cui alcuni fatali. Questi eventi sono molto rari e la maggior parte sono stati riportati in pazienti con fattori di rischio noti di malattia coronarica (CAD, *coronary artery disease*). Gli eventi riportati comprendono vasospasmo coronarico, ischemia miocardica transitoria, infarto miocardico, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le reazioni avverse più comuni riscontrate con i FANS, come il naprossene, sono di tipo gastrointestinale, tra cui l'ulcera peptica, con o senza sanguinamento, è la più severa. Si sono verificati casi di morte soprattutto negli anziani.

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli adulti con sumatriptan/naprossene negli studi clinici (incidenza $\geq 2\%$) sono state: capogiro, sonnolenza, parestesia, nausea, bocca secca, dispepsia, fastidio al torace. Durante il trattamento con sumatriptan/naprossene non sono stati identificati nuovi risultati di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza stabilito per le singole sostanze.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sumatriptan

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità che vanno dall'ipersensibilità cutanea (come l'orticaria) all'anafilassi
Disturbi psichiatrici			Ansia
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, formicolio, sonnolenza, disturbi sensoriali comprese parestesia e ipoestesia.		Crisi convulsive*, tremore, distonia, nistagmo, scotoma
Patologie dell'occhio			Sfarfallamento, diplopia, riduzione della vista. Perdita della vista compresi difetti permanenti**
Patologie cardiache			Bradicardia, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, alterazioni ischemiche transitorie dell'ECG, vasospasmo delle arterie coronarie, angina, infarto miocardico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie vascolari	Aumenti transitori della pressione arteriosa che si verificano subito dopo il trattamento. rossore		Ipotensione, sindrome di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea e vomito***		Colite ischemica, diarrea, disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia		Rigidità del collo, artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore, sensazioni di caldo o freddo, pressione o tensione (questi eventi sono solitamente transitori e possono essere intensi e interessare qualsiasi parte del corpo, compresi il torace e la gola). Sensazione di debolezza e stanchezza (entrambi gli eventi sono per lo più di intensità lieve o moderata e transitori).		Dolore causato da trauma, dolore da infiammazione
Esami diagnostici		Occasionalmente sono stati osservati lievi disturbi nei test di funzionalità epatica.	

*Alcuni casi si sono verificati in pazienti con un'anamnesi di crisi convulsive o con condizioni concomitanti che predispongono alle crisi. Esistono anche segnalazioni in pazienti in cui non sono evidenti tali fattori predisponenti.

**I disturbi visivi possono verificarsi anche durante un attacco di emicrania.

***Si è verificato in alcuni pazienti, ma non è chiaro se ciò sia legato al sumatriptan o alla condizione di base.

Naprossene

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie sistema emolinfopoietico					Eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anemia emolitica, anemia aplastica, agranulocitosi	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità, reazione anafilattica, edema angioneurotico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperkaliemia, ritenzione di liquidi			
Disturbi psichiatrici			Cambiamenti d'umore, depressione, ridotta capacità di concentrazione, disturbi cognitivi, insonnia, disturbi del sonno			
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiro, stordimento	Convulsioni		Meningite asettica, peggioramento del morbo di Parkinson	
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi				
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito, disturbi dell'udito		Perdita dell'udito		
Patologie cardiache*)		Peggioramento dell'insufficienza cardiaca (edema, dispnea)	Palpitazioni			
Patologie vascolari*)					Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Edema polmonare, peggioramento dell'asma	Polmonite eosinofila	
Patologie gastrointestinali**)	Dolore addominale superiore, bruciore di stomaco, nausea, stipsi	Stomatite, diarrea, vomito, dispepsia,	Ulcere gastrointestinali, emorragie e/o perforazioni, ematemesi, melena, esacerbazione di colite ulcerosa e morbo di Crohn		Scialadenite, pancreatite	
Patologie epatobiliari			Livelli elevati di enzimi epatici, ittero	Epatite tossica		

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzioni cutanee, orticaria, aumento della sudorazione, porpora, ecchimosi		Perdita dei capelli, fotosensibilità, pseudoporfiria	Esacerbazione del lichen planus, esacerbazione dell'eritema nodoso, esacerbazione del lupus eritematoso disseminato (LES),	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4), eruzione fissa da farmaci
Patologie del sistema muscoloscheletrico e connettivo				Mialgia, debolezza muscolare		
Patologie renali e urinarie					Ematuria, insufficienza renale, glomerulonefrite, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, necrosi papillare.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disturbi mestruali			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	Sete			Piressia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*) In associazione al trattamento con un FANS sono stati segnalati formazione di edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Le informazioni provenienti da studi clinici e da dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di naprossene, soprattutto in dosi elevate e con un uso a lungo termine, può essere associato a un leggero aumento del rischio di trombosi nelle arterie (per esempio infarto del miocardio o ictus).

**) Tratto gastrointestinale: gli effetti avversi più frequentemente osservati riguardano il tratto gastrointestinale. Possono comparire ulcere, perforazioni e sanguinamenti gastrointestinali. Questi possono talvolta essere pericolosi per la vita, soprattutto per le persone anziane. Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, bruciore di stomaco, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa ed esacerbazione della colite o del morbo di Chron sono stati segnalati dopo l'uso di naprossene. Più raramente è stata osservata gastrite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sintomi correlati al sovradosaggio da naprossene

I sintomi di sovradosaggio possono consistere in nausea, vomito, dolore nella regione gastrica, sonnolenza, capogiro, disorientamento, diarrea, sanguinamento gastrico, convulsioni (raramente), alterazioni transitorie delle funzioni epatiche, ipotrombinemia, insufficienza renale, apnea e acidosi metabolica.

Sintomi correlati al sovradosaggio da sumatriptan

Dosi superiori a 400 mg per via orale e 16 mg per via sottocutanea non sono state associate a effetti indesiderati diversi da quelli menzionati nella sezione 4.8 dell'RCP.

Trattamento

Trattamento relativo al sovradosaggio da naprossene

I pazienti devono essere trattati sintomaticamente secondo le necessità. Il carbone attivo deve essere somministrato al paziente entro un'ora per inibire l'assorbimento e interrompere la circolazione enteroepatica.

L'emodialisi non diminuisce la concentrazione plasmatica del naprossene a causa dell'elevato grado di legame con le proteine. Tuttavia, l'emodialisi può essere appropriata in un paziente con insufficienza renale che ha assunto naprossene. L'emodialisi può accelerare l'eliminazione del principale metabolita del naprossene, il 6-O-desmetilnaprossene.

La somministrazione di un bloccante H₂ o di un inibitore della pompa protonica deve essere presa in considerazione per prevenire le complicazioni gastrointestinali. È necessario garantire una buona produzione di urina. La funzionalità renale ed epatica deve essere attentamente monitorata. Altre misure possono essere indicate in base alle condizioni cliniche del paziente.

Trattamento correlato al sovradosaggio da sumatriptan

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per almeno 10 ore e deve essere effettuato il trattamento di supporto standard come richiesto. Non è noto l'effetto dell'emodialisi o della dialisi peritoneale sulle concentrazioni plasmatiche del sumatriptan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici, agonisti selettivi dei recettori-5HT₁ della serotonina, codice ATC: N02CC51

Meccanismo d'azione

Sumanet è un'associazione a dose fissa di sumatriptan succinato e naprossene sodico, che presumibilmente contribuiscono ad alleviare il dolore dell'emigrania attraverso meccanismi d'azione farmacologicamente diversi.

Sumatriptan

È stato dimostrato che il sumatriptan è un agonista specifico e selettivo dei recettori della 5-idrossitriptamina 1D₁ (5HT_{1D}), senza effetti su altri sottotipi di recettori 5HT (5HT₂-5HT₇).

Il recettore vascolare 5HT_{1D} si trova prevalentemente nei vasi sanguigni cranici e media la vasocostrizione. Negli animali, il sumatriptan restringe selettivamente la circolazione arteriosa carotidea ma non altera il flusso sanguigno cerebrale. La circolazione arteriosa carotidea fornisce sangue ai tessuti extracranici e intracranici, come le meningi, e si ritiene che la dilatazione e/o la formazione di edema in questi vasi sia il meccanismo alla base dell'emigrania nell'uomo.

Inoltre, studi su animali suggeriscono che il sumatriptan inibisce l'attività del nervo trigemino. Entrambe queste azioni (vasocostrizione cranica e inibizione dell'attività del nervo trigemino) possono contribuire all'azione antiemetica del sumatriptan nell'uomo.

Naprossene

Il naprossene è un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS) con proprietà antipiretiche, come è stato dimostrato nei classici sistemi di sperimentazione animale. Il naprossene esercita il suo effetto antinfiammatorio anche negli animali surrenalectomizzati, indicando che la sua azione non è mediata dall'asse ipofisi-surrene.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia di Sumanet nel trattamento acuto dell'emigrania con o senza aura negli adulti è stata dimostrata in 2 studi pivotal, monodose, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, a gruppi paralleli (Studio 1 e Studio 2) che hanno utilizzato placebo e ogni singolo componente attivo (sumatriptan e naprossene) come trattamenti di confronto. I soggetti arruolati in questi 2 studi erano prevalentemente di sesso femminile (87%) e bianco (88%), con un'età media di 40 anni (range: 18-65 anni). I soggetti sono stati istruiti a trattare un'emigrania con dolore da moderato a grave con 1 compressa. Non era consentito l'uso di farmaci di soccorso nelle 2 ore successive alla somministrazione. Gli endpoint co-primari includevano la superiorità di Sumanet rispetto al placebo a 2 ore dalla somministrazione per i seguenti endpoint: sollievo dal dolore (assenza di dolore o dolore lieve); incidenza di fotofobia, fonofobia e nausea; e superiorità di Sumanet rispetto ai singoli componenti (sumatriptan e naprossene) per l'assenza di dolore prolungata a 24 ore. I soggetti hanno valutato il proprio dolore da cefalea e i sintomi associati di fotofobia, fonofobia, nausea e vomito 2 ore dopo l'assunzione di una dose del farmaco in studio. Il sollievo dalla cefalea è stato definito come una riduzione della gravità della cefalea da un dolore moderato o grave a un dolore lieve o assente. L'assenza di dolore è stata definita come una riduzione della gravità della cefalea da un dolore moderato o severo a un dolore assente a 2 ore dalla somministrazione, senza il ritorno di un dolore lieve, moderato o severo e senza l'uso di farmaci di soccorso nelle 24 ore successive alla somministrazione.

I risultati degli studi 1 e 2 sono riassunti nella Tabella 1. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto un sollievo dal dolore da cefalea 2 ore dopo il trattamento è stata significativamente maggiore tra i pazienti che hanno ricevuto Sumanet 85 mg/500 mg (65% e 57%) rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (28% e 29%). Inoltre, la percentuale di pazienti che sono rimasti liberi dal dolore senza ricorrere ad altri farmaci nelle 24 ore successive alla somministrazione è stata significativamente maggiore tra i pazienti che hanno ricevuto una singola dose di Sumanet (25% e 23%) rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo (8% e 7%) o sumatriptan (16% e 14%) o naprossene (10%) da soli.

Tabella 1. Percentuale di pazienti adulti con sollievo dal dolore dopo 2 ore e senza dolore prolungato a seguito del trattamento

	Sumanet 85 mg/ 500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naprossene sodico 500 mg	Placebo
Sollievo dal dolore dopo 2 ore				
Studio 1	65% ^b n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Studio 2	57% ^b n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
Senza dolore prolungato (2-24 ore)				
Studio 1	25% ^c n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Studio 2	23% ^c n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

^a P forniti solo per i confronti prespecificati

^b P < 0,05 verso placebo e sumatriptan 85 mg

^c P < 0,01 verso placebo e sumatriptan 85 mg e naprossene sodico

Rispetto al placebo, si è registrata una diminuzione dell'incidenza dei sintomi associati all'emicrania, come fotofobia, fonofobia e nausea, 2 ore dopo la somministrazione di Sumanet e una diminuzione della probabilità di ricorrere a farmaci di soccorso nelle 24 ore successive alla prima dose.

Sumanet è risultato più efficace del placebo indipendentemente dalla presenza di aura, dalla durata del mal di testa prima del trattamento, dal sesso, dall'età o dal peso del soggetto o dall'uso concomitante di contraccettivi orali o di comuni farmaci di profilassi dell'emicrania (ad esempio, beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici).

Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea dei Medicinali ha esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sumanet in tutte le sottopopolazioni pediatriche nel trattamento dell'emicrania. Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Gli studi clinici comparativi di interazione e biodisponibilità con la combinazione di sumatriptan e naprossene hanno dimostrato che il prodotto combinato, Sumanet, non ha avuto effetti significativi sulla biodisponibilità totale di sumatriptan e naprossene rispetto alla somministrazione dei principi attivi come singoli componenti. In uno studio crossover condotto su 16 soggetti, la farmacocinetica di entrambi i componenti somministrati come sumatriptan/naprossene è risultata simile durante un attacco di emicrania e durante un periodo libero da emicrania.

Sumatriptan

Il sumatriptan succinato, se somministrato come Sumanet, ha un picco medio di concentrazione (C_{max}) di circa 40 ng/mL quando viene somministrato durante l'emicrania. Il T_{max} mediano del sumatriptan succinato, quando somministrato come Sumanet, è stato di 1,5 ore (intervallo: da 0,5 a 4,0 ore).

Il naprossene non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica del sumatriptan in seguito alla somministrazione di Sumanet. L'esposizione (AUC) di sumatriptan in seguito alla somministrazione di Sumanet è proporzionale alla dose di sumatriptan. La C_{max} è superiore del 17% rispetto al sumatriptan 85 mg somministrato da solo in volontari sani.

Vi è un aumento di 1,6 volte della C_{max} di sumatriptan e un aumento proporzionale alla dose dell'AUC dopo due dosi assunte a distanza di 2 ore l'una dall'altra rispetto a una singola dose di Sumanet.

La biodisponibilità del sumatriptan succinato è di circa il 14%, principalmente a causa del metabolismo presistemico (di primo passaggio) e in parte a causa di un assorbimento incompleto.

Naprossene

In seguito alla somministrazione di Sumanet, il tempo per raggiungere il picco di concentrazione del naprossene è ritardato e la C_{max} è inferiore del 25% rispetto al naprossene somministrato da solo in volontari sani. Il naprossene sodico, se somministrato come Sumanet, ha una C_{max} di circa 50 Qg/mL e un T_{max} mediano di 6 ore (intervallo: da 3 a 16 ore) durante l'emicrania, che è approssimativamente da 3 a 5,5 ore più rallentato rispetto alla somministrazione di una singola dose di naprossene, in accordo a quanto riportato in letteratura. Ciò è probabilmente dovuto ad un ritardo nello svuotamento gastrico indotto dal sumatriptan.

L'esposizione (AUC) del naprossene in seguito alla somministrazione di Sumanet è proporzionale alla dose di naprossene.

Vi è un aumento di 1,5 volte della C_{max} del naprossene e un aumento di 1,6 volte dell'AUC dopo due dosi assunte a distanza di 2 ore l'una dall'altra rispetto a una singola dose di Sumanet.

Il naprossene sodico è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità in vivo del 95%.

Somministrazione concomitante con il cibo

Il cibo non ha avuto alcun effetto significativo sulla biodisponibilità del sumatriptan succinato o del naprossene sodico somministrati come Sumanet, ma ha ritardato leggermente il T_{max} del sumatriptan succinato di circa 0,6 ore. Questi dati indicano che Sumanet può essere somministrato senza tener conto del cibo.

Distribuzione

Sumatriptan

Il legame con le proteine plasmatiche del sumatriptan è basso (14-21%) e il volume medio di distribuzione è di 170 litri.

Naprossene

Il legame con le proteine del naprossene a dosi normali è superiore al 99%.

Biotrasformazione

Sumatriptan

Il sumatriptan viene metabolizzato prevalentemente dalla monoamino ossidasi A. Il principale metabolita del sumatriptan, l'analogo dell'acido indolo-acetico, viene escreto principalmente nelle urine, dove è presente come acido libero e coniugato al glucuronide. Non è nota alcuna attività 5HT1 o 5HT2. Non sono stati identificati metaboliti minori.

Naprossene

Il 30% del naprossene viene convertito nel fegato (isoenzimi CYP450 1A2, 2C8 e 2C9) in 6-O-desmetilnaprossene, farmacologicamente inattivo. Sia il naprossene che il 6-O-desmetilnaprossene vengono ulteriormente metabolizzati nei rispettivi metaboliti coniugati con glucuronide o solfato.

Eliminazione

Sumatriptan

L'emivita di eliminazione del sumatriptan è di circa 2 ore. La clearance plasmatica totale media è di circa 1 160 mL/min e la clearance renale media è di circa 260 mL/min. La clearance non renale rappresenta circa l'80% della clearance totale, suggerendo che il sumatriptan viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo ossidativo mediato dalla monoamino ossidasi A.

Naprossene

Con l'aumento del dosaggio, l'escrezione urinaria del naprossene è più rapida di quanto ci si potrebbe aspettare sulla base di processi lineari. L'emivita plasmatica è di circa 11-15 ore. Circa il 95% della dose somministrata viene escreta con le urine, principalmente sotto forma di naprossene, 6-O-desmetilnaprossene o forme coniugate delle sostanze citate.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di farmacologia clinica per valutare la farmacocinetica di sumatriptan/naprossene in soggetti con compromissione renale.

Sumatriptan

Il sumatriptan non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, la clearance non renale rappresenta circa l'80% della clearance totale. Il sumatriptan deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale.

Naprossene

La farmacocinetica del naprossene in soggetti con insufficienza renale rispetto a soggetti con funzionalità renale normale non mostra differenze nell'emivita, né evidenze di accumulo di naprossene, né diminuzione del legame con le proteine. Tuttavia, poiché il naprossene viene metabolizzato in coniugati escreti principalmente dal rene, esiste la possibilità che i metaboliti del naprossene si accumulino in presenza di insufficienza renale, sebbene ciò sia meno probabile con il trattamento episodico proposto per sumatriptan/naprossene. Tuttavia, occorre esercitare cautela quando sumatriptan/naprossene viene somministrato a pazienti con insufficienza renale. L'uso di sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacologia clinica per valutare la farmacocinetica di sumatriptan/naprossene in soggetti con compromissione epatica.

Sumatriptan

La biodisponibilità del sumatriptan in seguito a somministrazione orale può essere notevolmente aumentata nei pazienti con malattie epatiche. I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata hanno avuto un aumento di circa l'80% dell'AUC e della C_{max} rispetto ai soggetti sani. Il profilo farmacocinetico del sumatriptan in pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) ha mostrato che questi pazienti, dopo una dose orale di 50 mg, hanno concentrazioni plasmatiche di sumatriptan molto più elevate rispetto ai soggetti sani. Poiché sumatriptan/naprossene contiene 85 mg di sumatriptan, il suo uso nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è raccomandato. Il sumatriptan/naprossene è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafo 4.3).

Naprossene

Il naprossene è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa o malattia epatica attiva (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione anziana

Non è stato eseguito alcuno studio formale di farmacologia clinica per valutare la farmacocinetica di sumatriptan/naprossene negli anziani.

Sumatriptan

La farmacocinetica del sumatriptan non sembra essere alterata negli anziani. Tuttavia, il suo uso nei pazienti anziani non è raccomandato a causa della probabile presenza di malattie concomitanti, di una ridotta funzionalità epatica e di fattori di rischio cardiovascolare.

Naprossene

Gli studi condotti con il naprossene indicano che, sebbene la concentrazione plasmatica totale del naprossene sia invariata, la frazione non legata è aumentata negli anziani. Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, anche se è possibile che l'aumento della concentrazione libera di naprossene possa essere associato a un aumento del tasso di eventi avversi per un determinato dosaggio in alcuni pazienti anziani.

Origine etnica

L'effetto dell'etnia sulla farmacocinetica di sumatriptan/naprossene non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

Con la combinazione sumatriptan/naprossene sono stati condotti studi di tossicologia orale a dosi ripetute della durata massima di 13 settimane nei topi. La tossicità della combinazione sumatriptan/naprossene dopo somministrazione orale ripetuta ai topi era caratteristica della tossicità nota del naprossene (bersagli tratto gastrointestinale e reni); i tipi di tossicità che si sono verificati non sono stati alterati dalla somministrazione combinata con il sumatriptan. In generale, le femmine sono risultate più sensibili dei maschi a una dose simile di naprossene; ciò può essere correlato a differenze nell'esposizione (C_{max}), che è stata generalmente maggiore (~1,5 volte) nelle femmine rispetto ai maschi a una dose simile. I decessi si sono verificati a dosi ≥ 100 mg/kg/die di naprossene nei topi maschi e ≥ 50 mg/kg/die nei topi femmine quando somministrato da solo e in combinazione con sumatriptan.

Le tossicità primarie si sono verificate nello stomaco e nei reni. Nello stomaco, le alterazioni sono state localizzate principalmente nella regione pilorica dello stomaco ghiandolare (estendendosi al duodeno e al digiuno nelle femmine) e sono state caratterizzate da erosioni e ulcere accompagnate da infiammazione e iperplasia ghiandolare negli animali cui è stato somministrato naprossene ad alte dosi da solo o in combinazione con sumatriptan. Nei reni, la dilatazione dei tubuli corticali è stata identificata come tossicità primaria (in seguito alla somministrazione di naprossene da solo o in combinazione con sumatriptan). Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) è stato di 100/30 mg/kg/die di sumatriptan/naprossene dopo 13 settimane di somministrazione orale ripetuta quotidiana a topi maschi e femmine. L'esposizione media (AUC_{0-inf}) dei topi al sumatriptan al NOAEL è stata 30-38 volte superiore all'esposizione umana al sumatriptan e 0,8-1,4 volte all'esposizione al naprossene dopo una singola dose orale di sumatriptan/naprossene in compresse.

Genotossicità

Il sumatriptan e il naprossene testati da soli e in combinazione sono risultati negativi in un saggio di mutazione batterica inversa *in vitro* e in un saggio di micronucleo *in vivo* nei topi. La combinazione di sumatriptan e naprossene è risultata negativa in un saggio *in vitro* del linfoma tk del topo in presenza e in assenza di attivazione metabolica. Il naprossene da solo e in combinazione con il sumatriptan è risultato positivo in un saggio di clastogenicità *in vitro* in cellule di mammifero in presenza e in assenza di attivazione metabolica, mentre il sumatriptan da solo è risultato negativo in questi saggi. Le aberrazioni cromosomiche non sono state indotte nei linfociti del sangue periferico dopo 7 giorni di somministrazione due volte al giorno della combinazione di sumatriptan e naprossene in volontari umani.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con la combinazione sumatriptan/naprossene.

Il potenziale cancerogeno del sumatriptan è stato valutato in studi di cancerogenicità orale su topi e ratti. Non vi è stata alcuna evidenza di un aumento dei tumori in entrambe le specie in relazione alla somministrazione di sumatriptan. Il potenziale cancerogeno del naprossene è stato valutato in due studi di cancerogenicità orale nei ratti. In entrambi gli studi non è stata riscontrata alcuna evidenza di tumorigenicità.

Fertilità

L'effetto della combinazione sumatriptan/naprossene sulla fertilità negli animali non è stato studiato.

In uno studio in cui a ratti maschi e femmine è stato somministrato quotidianamente sumatriptan per via orale prima e durante il periodo di accoppiamento, si è verificata una diminuzione della fertilità correlata al trattamento, secondaria a una diminuzione dell'accoppiamento negli animali trattati con 50 e 500 mg/kg/die. La dose massima senza effetti per questo risultato è stata di 5 mg/kg/die, ovvero circa la metà della dose orale umana di 100 mg su base mg/m². In uno studio analogo sul sumatriptan per via sottocutanea non vi è stata alcuna evidenza di compromissione della fertilità a dosi fino a 60 mg/kg/die, la dose massima testata, che equivale a circa 6 volte la dose orale umana di 100 mg su base mg/m². La somministrazione orale di una dose massima tollerata di naprossene a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti avversi sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive. L'AUC allo stato

stazionario del naprossene è stata stimata pari a circa 0,6-0,8 l'esposizione umana al naprossene dopo una singola compressa di sumatriptan/naprossene.

Tossicità per lo sviluppo

Lo studio di tossicità sullo sviluppo (embrio-fetale) con la combinazione sumatriptan/naprossene è stato condotto solo nei conigli.

Il trattamento orale di coniglie gravide con naprossene e sumatriptan/naprossene ha prodotto tossicità materna, riduzione del peso fetale e aumento dei riassorbimenti totali e precoci e delle morti fetali. La tossicità materna si è manifestata come diminuzione dell'aumento di peso corporeo o perdita di peso corporeo durante i periodi di trattamento e riduzione del consumo di mangime. Il peso fetale (crescita) è risultato significativamente ridotto a tutte le dosi somministrate alla madre. In tutti i gruppi di dosaggio si sono verificati aumenti del numero medio di riassorbimenti totali per cucciolata, di riassorbimenti precoci per cucciolata e di concepimenti riassorbiti per cucciolata. Nei gruppi trattati si sono verificate incidenze leggermente più elevate di tre tipi di malformazioni: fusione delle vertebre caudali, difetto isolato del setto interventricolare e arteriosi persistente del tronco con difetto secondario del setto interventricolare. In questo studio non è stato identificato il NOAEL e la più bassa dose combinata valutata è stata associata a un'esposizione al naprossene (AUC) delle madri inferiore o uguale all'esposizione nell'uomo dopo una singola compressa di sumatriptan/naprossene.

In studi precedenti, il trattamento orale di ratte gravide con sumatriptan durante il periodo dell'organogenesi è stato associato ad un'aumentata incidenza di anomalie dei vasi sanguigni cervico-toracici e ombelicali, a tossicità embrionale/fetale, a un'aumentata incidenza di una sindrome di malformazioni e a una ridotta sopravvivenza dei cuccioli. La dose massima senza effetto è stata di circa 60 mg/kg/die, pari a circa 6 volte la dose orale singola massima raccomandata per l'uomo di 100 mg su base mg/m². Il trattamento orale di ratte gravide con naprossene (25 mg/kg/die) durante il periodo dell'organogenesi è stato associato a una diminuzione del numero di feti vivi, a un aumento della perdita pre- e post-impianto e ad un'aumentata incidenza di costola cervicale, secondaria a una significativa tossicità materna. L'esposizione delle femmine gravide al naprossene allo stato stazionario era pari allo 0,6-0,8 dell'esposizione umana al naprossene dopo una singola compressa di sumatriptan/naprossene. Le concentrazioni plasmatiche fetali di naprossene erano circa 0,6 delle concentrazioni materne.

Tossicità riproduttiva peri- e postnatale

Non sono stati condotti studi sullo sviluppo prenatale e postnatale con la combinazione sumatriptan/naprossene.

Il trattamento orale di ratti con sumatriptan durante la tarda gestazione e durante l'allattamento è stato associato a una diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli. La dose massima senza effetti per questo risultato è stata di 100 mg/kg/die, circa 10 volte la dose orale massima singola raccomandata per l'uomo di 100 mg su base mg/m². Il trattamento orale dei ratti con naprossene durante la gestazione e l'allattamento è stato associato a una diminuzione della vitalità F₁ e del peso corporeo, a un ritardo nella maturazione e a una dimensione della cucciolata viva F₂ leggermente inferiore. L'AUC allo stato stazionario del naprossene per le madri F₀ in questo studio è stata stimata pari a circa 0,6-0,8 dell'esposizione umana al naprossene dopo una singola compressa di sumatriptan/naprossene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrogenofosfato di calcio
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Idrogenocarbonato di sodio
Povidone
Magnesio stearato
Talco

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Lacca di alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Contenitore: 3 anni.

Blister: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in HDPE con chiusura a vite in polipropilene (PP) a prova di bambino: 9 compresse
Ogni contenitore contiene un essiccante in gel di silice e una bobina in PET.

Blister in PVC/Al/OPA/Al: 3 e 9 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

8. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 050972013 "85 MG/500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 9 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/OPA/AL

AIC 050972025 "85 MG/500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 9 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE CON TAPPO A PROVA DI BAMBINO

AIC 050972037 "85 MG/500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL/OPA/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/10/2024

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2025

Classe C nn - Ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi

Prezzo al pubblico: 31,50€