

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suvexx 85 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 119 mg de succinato de sumatriptán correspondientes a 85 mg de sumatriptán y 500 mg de naproxeno sódico correspondientes a 457 mg de naproxeno.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 60 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto en forma de cápsula, de color azul medio, con una longitud, anchura y grosor de 19 mm x 10 mm x 7 mm, con la inscripción "85/500" en una cara y liso por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Suvexx está indicado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña con o sin aura en pacientes adultos en los que el tratamiento con uno de los mono-componentes haya sido insuficiente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Suvexx está indicado para el tratamiento agudo de la migraña y no debe usarse como profiláctico. No debe superarse la dosis recomendada de sumatriptán/naproxeno.

Es aconsejable que se administre sumatriptán/naproxeno lo antes posible después del inicio de una migraña, pero es igualmente efectivo administrado en cualquier fase de la cefalea.

La dosis recomendada para adultos es de 1 comprimido de sumatriptán/naproxeno 85 mg/500 mg.

Si el paciente no responde a la primera dosis de sumatriptán/naproxeno, no debe tomarse una segunda dosis para el mismo ataque.

Si el paciente ha respondido a la primera dosis pero los síntomas han recurrido, podrá administrarse una segunda dosis siempre que haya un intervalo mínimo de 2 horas entre las dos dosis.

La dosis máxima recomendada en un periodo de 24 horas es de 2 comprimidos, tomados con un intervalo mínimo de 2 horas.

La seguridad de tratar un promedio de más de 5 ataques de migraña en un período de 30 días no se ha establecido.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de sumatriptán/naproxeno en niños menores de 18 años.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Sumatriptán/naproxeno no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada y no se recomienda su uso en esta población. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una disminución de la función hepática y renal asociada a la edad.

Insuficiencia Hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno no ha sido estudiado. Sumatriptán/naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Child Pugh B y C) (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de sumatriptán/naproxeno en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Si existe la necesidad de usar sumatriptán/naproxeno en pacientes con insuficiencia hepática leve, solo se debe administrar una dosis en un periodo de 24 horas y el paciente debe ser monitorizado durante el tratamiento.

Insuficiencia Renal

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno no ha sido estudiado. Sumatriptán/naproxeno está contraindicado para su uso en pacientes con un GFR (tasa de filtración glomerular) menor a 30 mL/min/1.73 m² (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, solo se debe administrar una dosis en un periodo de 24 horas y se debe monitorizar la función renal durante el tratamiento.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Los comprimidos no se deben dividir, triturar o masticar ya que esto puede afectar la tasa optimizada de absorción del medicamento.

Los comprimidos de Suvexx pueden ser administrados con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sumatriptán/naproxeno está contraindicado en pacientes con:

- insuficiencia cardiaca grave, antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad coronaria isquémica, vasoespasma coronario (angina de Prinzmetal), enfermedad vascular periférica o signos o síntomas característicos de enfermedad coronaria isquémica.
- antecedentes de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT), ya que estos pacientes tienen un riesgo mayor de ictus isquémico.

- reacciones de hipersensibilidad previamente demostradas (por ejemplo, pólipos nasales, asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a ibuprofeno, aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios/analgésicos no esteroides (AINEs). Estas reacciones tienen el potencial de ser fatales. Se han reportado reacciones graves similares de anafilaxis a naproxeno en estos pacientes.
- antecedentes de hemorragia gastrointestinal superior o perforación, relacionado con el tratamiento previo con AINEs.
- úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal o episodios anteriores recurrentes (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada.
- insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular, GFR < 30 mL/min/1.73 m²)
- insuficiencia hepática moderada y grave.

Sumatriptán/naproxeno no debe ser utilizado

- de forma concomitante con ergotamina, o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) o cualquier agonista del receptor triptano/5-hidroxitriptamina₁ (5-HT₁).
- de forma concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) reversibles (por ejemplo, moclobemida) o irreversibles (por ejemplo, selegilina) (ver sección 4.5).
- dentro de las 2 semanas siguientes a la interrupción de la terapia con IMAOs (ver sección 4.5).
- durante el último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sumatriptán/naproxeno solo se debe usar cuando se disponga de un diagnóstico claro de migraña.

Sumatriptán/naproxeno no está indicado para el uso en la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica.

Antes del tratamiento con sumatriptán/naproxeno, se debe tener cuidado de excluir otras condiciones neurológicas potencialmente graves (p.ej., ictus, AIT) si el paciente presenta síntomas atípicos o si no ha recibido un diagnóstico apropiado para el uso de sumatriptán.

Los efectos adversos pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2, y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares a continuación). Los pacientes tratados con AINEs a largo plazo deben someterse a supervisión médica regular para monitorizar los eventos adversos. Según la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS), la toma regular de medicación para el tratamiento agudo o sintomática de la migraña durante más de 9 días al mes y más de 3 meses puede predisponer a la cefalea por abuso de medicación. Por lo general, pero no necesariamente, se resuelve cuando se detiene el uso excesivo.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Sumatriptán

Sumatriptán, un componente de este medicamento, puede causar vasoespismo coronario. Sumatriptán/naproxeno está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad de la arteria coronaria isquémica, arritmias cardíacas y aquellos con historial de infarto de miocardio (ver sección 4.3). Sumatriptán/naproxeno no se recomienda en pacientes con antecedentes familiares o factores de riesgo predictivos de enfermedad de la arteria coronaria.

Sumatriptán puede estar asociado con síntomas transitorios que incluyen dolor y opresión torácicos que pueden ser intensos y extenderse a la garganta (ver sección 4.8). Si se considera que cualquiera de estos síntomas es indicativo de enfermedad isquémica cardíaca, no deberán administrarse más dosis de sumatriptán y deberá realizarse una evaluación pertinente.

No se administrará sumatriptán a pacientes con factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, incluyendo pacientes que fuman mucho o realizan una terapia de sustitución de nicotina, sin realizar previamente una evaluación cardiovascular (ver sección 4.3). Debe prestarse especial atención a mujeres postmenopáusicas y hombres de más de 40 años de edad con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones pueden no identificar a todos los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca y, en muy raros casos, han ocurrido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente.

Sumatriptán debe ser administrado con precaución a pacientes con hipertensión leve controlada ya que se han observado aumentos transitorios en la tensión arterial y en la resistencia vascular periférica en una pequeña proporción de pacientes (ver sección 4.3).

Naproxeno

El naproxeno sódico, un componente de este medicamento, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El empleo de algunos AINEs puede asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares (como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos trombóticos) que pueden ser mortales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden estar en mayor riesgo.

El uso de AINEs, como el naproxeno sódico, que es un componente de este medicamento, puede promover la retención de sodio de una manera dosis-dependiente, a través de un mecanismo renal, lo que puede resultar en un aumento de la presión arterial y/o exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La información de estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (especialmente en altas dosis y con uso a largo plazo) puede estar asociado con un riesgo ligeramente aumentado de trombosis en las arterias (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Los estudios epidemiológicos sugieren que el naproxeno en bajas dosis (1.000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, aunque no se puede descartar algún riesgo.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas solo deberían recibir tratamiento con naproxeno si a criterio médico se considera que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. La misma consideración debe hacerse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación

Naproxeno

Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), entre los que se encuentra el naproxeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones que pueden ser mortales en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis altas de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado) en particular al inicio del tratamiento. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y medicamentos que contrarrestan la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con naproxeno, el tratamiento se debe suspender inmediatamente. (ver sección 4.3). Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Síndrome serotoninérgico

Sumatriptán

Se han notificado efectos adversos raros tras la comercialización de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso de ISRSs y sumatriptán. Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con la administración concomitante de triptanes e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Si el uso concomitante de sumatriptán y un ISRS/IRSN es clínicamente deseable, se aconseja una observación adecuada del paciente (ver sección 4.5).

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAGs)

Naproxeno

En pacientes tratados con naproxeno se han descrito casos de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden poner en peligro la vida o ser mortales (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Suvexx ante la aparición de estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen síntomas y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe discontinuar el tratamiento con Suvexx. Si el paciente ha desarrollado SJS, necrólisis epidérmica tóxica o DRESS, el tratamiento con Suvexx no debe reiniciarse y debe ser discontinuado permanentemente.

Reacciones hematológicas

Naproxeno

El naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. El tratamiento con naproxeno exige una estrecha vigilancia de los pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamiento con fármacos que alteren la hemostasia (ver sección 4.5).

Convulsiones

Sumatriptán

Sumatriptán debe utilizarse con precaución en pacientes con historial de convulsiones u otros factores de riesgo que disminuyen el umbral del ataque, ya que se han comunicado casos de ataques epilépticos en asociación con sumatriptán (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad

Sumatriptán

Los pacientes con una hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas pueden experimentar una reacción alérgica después de la administración de sumatriptán. Las reacciones pueden ser desde hipersensibilidad cutánea hasta anafilaxia. La evidencia de sensibilidad cruzada es limitada, no obstante, se deberá tener precaución antes de utilizar sumatriptán en estos pacientes.

Naproxeno

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Pueden producirse reacciones anafilácticas (anafilactoides) en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición al ácido acetilsalicílico, otros AINEs o medicamentos que contengan naproxeno. También pueden presentarse en pacientes con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (p.ej.: asma), rinitis y pólipos nasales. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal.

Efectos renales

Naproxeno

La deshidratación durante el uso de un analgésico antiinflamatorio (p.ej. AINE) aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda, por lo que la posible deshidratación del paciente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con naproxeno. El tratamiento con naproxeno debe iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de deshidratación considerable. Al igual que otros analgésicos antiinflamatorios, el tratamiento a largo plazo con naproxeno ha causado necrosis papilar renal y otras alteraciones renales patológicas.

La administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente de la síntesis renal de las prostaglandinas y desencadenar así una insuficiencia renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que presentan insuficiencia renal alterada, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los tratados con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II y la población de edad avanzada. También se debe controlar la función renal en estos pacientes (ver también sección 4.2).

Se han descrito casos de función renal alterada, insuficiencia renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar renal y ocasionalmente síndrome nefrótico en asociación con el uso de naproxeno.

Trastornos respiratorios

Naproxeno

Se requiere precaución si se administra a pacientes que padecen o han padecido asma bronquial o enfermedades alérgicas, ya que se ha notificado que los AINEs precipitan broncoespasmo en dichos pacientes.

Personas de edad avanzada

Naproxeno

Los pacientes de edad avanzada y/o debilitados tienen una frecuencia mayor de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). No se recomienda el uso prolongado de AINEs en estos pacientes. Cuando se requiere tratamiento prolongado, los pacientes deben ser revisados regularmente.

Uso en pacientes con función hepática o renal alterada

Naproxeno

Al igual que con otros AINEs, los valores de algunas pruebas de la función hepática pueden verse aumentados. Las anomalías hepáticas pueden deberse más a hipersensibilidad que a un efecto tóxico directo. Con este medicamento, como con otros AINEs, se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidas ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales). También se ha observado reactividad cruzada.

En pacientes con insuficiencia renal, naproxeno sódico ha de utilizarse con mucha precaución, especialmente si se trata de un tratamiento a largo plazo. También debe asegurarse una diuresis adecuada.

En caso de una perfusión renal reducida, se recomienda monitorear la función renal antes y durante el tratamiento con naproxeno.

Sumatriptán

Sumatriptán debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades que puedan alterar significativamente la absorción, el metabolismo o la excreción del fármaco, por ejemplo con insuficiencia hepática (grado A o B Child Pugh; ver secciones 4.2 y 5.2) o renal alterada.

Combinación con otros AINEs

Naproxeno

No se recomienda el uso combinado de medicamentos que contienen naproxeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2, debido a los riesgos acumulados de producir graves reacciones adversas asociadas a los AINEs.

Efectos oculares

Naproxeno

En raras ocasiones se han descrito anomalías oculares (ver sección 4.8) en pacientes tratados con AINEs, incluyendo naproxeno, aunque no se ha podido establecer una relación causal. Los pacientes, que trastornos de la visión durante el tratamiento con naproxeno, deben efectuarse un examen oftalmológico.

Otras advertencias

Sumatriptán

Los efectos adversos pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanes y preparaciones a base de plantas medicinales como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Naproxeno

Dada la acción antipirética y antiinflamatoria de naproxeno la fiebre y la inflamación pueden perder parcialmente su utilidad diagnóstica.

El uso prolongado de cualquier medicamento contra el dolor de cabeza puede empeorarlo. Si se experimenta o se sospecha esta situación se debe acudir al médico y detener el tratamiento. El diagnóstico de abuso de medicamentos para el dolor de cabeza debe ser sospechada en pacientes que tienen frecuentes o dolores de cabeza a diarios incluso (o a causa de) el uso habitual de medicamentos para el dolor de cabeza.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos del tejido conjuntivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).

En algunos pacientes se ha notificado de un leve edema periférico.

No se ha observado retención de sodio con estudios metabólicos, pero no se puede descartar que ciertos pacientes con (presumiblemente) funciones cardíacas anormales estén en mayor riesgo de mostrar este síntoma de efecto secundario.

Si la piel se vuelve delicada, si aparecen ampollas u otros síntomas que indiquen pseudoporfiria, el tratamiento debe ser interrumpido y el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado.

En casos excepcionales, la varicela puede causar complicaciones infecciosas graves de la piel y los tejidos blandos. Hasta la fecha, no se puede descartar el papel contribuyente de los AINEs en la potenciación de estas infecciones. Por lo tanto, se recomienda evitar el uso de naproxeno en caso de varicela.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución cuando se administran dosis altas de naproxeno a pacientes de edad avanzada, ya que hay indicaciones de que la cantidad de naproxeno no unido a proteínas aumenta en estos pacientes. Los pacientes de edad avanzada experimentan con más frecuencia efectos secundarios de los AINEs, en particular sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales (ver sección 4.2).

Excipientes

Este medicamento contiene 60 mg de sodio por comprimido, equivalente al 3% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción específicos entre este medicamento y otros. Se esperaría que las interacciones reflejasen las de los mono-componentes individuales.

Ergotamina y agonistas del receptor triptán/5-HT₁

Sumatriptán

Se ha notificado que los medicamentos que contienen ergotamina provocan reacciones vasoespásticas prolongadas. Debido a que existe una base teórica para que estos efectos sean aditivos, los medicamentos que contienen ergotaminas o medicamentos de tipo ergótico (como la dihidroergotamina o el metisergida) están contraindicados dentro de las 24 horas de la administración de sumatriptán/naproxeno (ver sección 4.3).

La administración de sumatriptán/naproxeno con otros agonistas 5-HT₁ no ha sido evaluada en pacientes con migraña. Como existe una posibilidad teórica de vasoespasmo coronario aumentado con la coadministración de agonistas 5-HT₁, el uso de estos medicamentos dentro de las 24 horas entre sí está contraindicado (ver sección 4.3).

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Sumatriptán

En estudios realizados en un número limitado de pacientes, los inhibidores de la MAO reducen la eliminación del succinato de sumatriptán, aumentando significativamente la exposición sistémica. Por lo tanto, el tratamiento con sumatriptán/naproxeno está contraindicado en pacientes que reciben IMAOs y dentro de las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs (ver sección 4.3).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Sumatriptán

Tras la comercialización, se han notificado casos raros de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares) tras el uso de ISRSs y sumatriptán. Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con la administración concomitante de triptanes e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRSN) (ver sección 4.4).

Naproxeno

Hay un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combinan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con AINEs (ver sección 4.4).

Anticoagulantes

Naproxeno

No se considera seguro tomar AINEs en combinación con anticoagulantes como la warfarina o la heparina a menos que esté bajo supervisión médica directa, ya que los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes (ver sección 4.4).

Metotrexato

Naproxeno

La administración concomitante con metotrexato debe hacerse con precaución ya que en un modelo animal se ha observado que el naproxeno y otros AINEs disminuyen el aclaramiento del metotrexato, lo cual podría potenciar su toxicidad.

Glucósidos cardíacos

Naproxeno

Los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos como la digoxina, cuando se administran concomitantemente. Puede ser necesario un mayor control y ajustes de la dosis de los glucósidos digitálicos durante y después del tratamiento concomitante con AINEs.

Litio

Sumatriptán

El uso concomitante de sumatriptán y litio puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Naproxeno

Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de litio cuando se interrumpe o se inicia el tratamiento con un AINE, ya que puede producirse un aumento de concentración plasmática.

Ciclosporina

Naproxeno

Al igual que con todos los AINEs, se aconseja precaución cuando se administra concomitantemente ciclosporina debido al riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Tacrolimus

Naproxeno

Existe un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.

Ácido acetilsalicílico

Naproxeno

Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno durante más de un día consecutivo, puede inhibir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis y esta inhibición puede persistir durante varios días después de finalizar el tratamiento con naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Agentes antiplaquetarios

Naproxeno

Hay un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando se combinan agentes antiplaquetarios con AINEs (ver sección 4.4).

Los estudios experimentales han encontrado que el clopidogrel aumenta la pérdida de sangre gastrointestinal inducida por el naproxeno. Es probable que esto se aplique a todos los AINEs.

Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido a la inhibición adicional de la función de las trombocitos.

Pruebas de laboratorio

La capacidad de sumatriptán/naproxeno para interferir con las pruebas de laboratorio clínicas comúnmente empleadas no ha sido investigada.

Sumatriptán

Se desconoce que el succinato de sumatriptán interfiera con las pruebas de laboratorio clínicas comúnmente empleadas.

Naproxeno

Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con naproxeno sódico durante las 48 horas previas a la realización de pruebas de la función suprarrenal, ya que el naproxeno puede interferir en algunas pruebas de detección de esteroides 17-cetógenos creando artefactos. De igual manera, el naproxeno puede interferir en algunas pruebas de detección en orina del ácido 5-hidroxiindolacético.

Naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Este efecto ha de tenerse presente cuando se determinen los tiempos de hemorragia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Naproxeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de naproxeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardio-pulmonar (constricción / cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios (ver arriba y abajo).

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al recién nacido a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede

ocurrir incluso a dosis muy bajas

- inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Sumatriptán

Se dispone de datos post-comercialización del uso de sumatriptán durante el primer trimestre de embarazo en más de 1.000 mujeres. A pesar de que estos datos contienen información insuficiente para trazar unas conclusiones definitivas, apuntan a una ausencia de aumento del riesgo de defectos congénitos. La experiencia de uso de sumatriptán en el segundo y tercer trimestre es limitada.

Sumatriptán/naproxeno

Este medicamento no debe utilizarse durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada, o en el primer o segundo trimestre del embarazo, utiliza este medicamento, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y el tratamiento debe ser lo más corto posible. Se debe considerar la monitorización prenatal para la oligohidramnios y la constricción del ductus arteriosus después de la exposición al naproxeno durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. Si se encuentran oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus el tratamiento debe interrumpirse.

Este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se ha informado que los dos principios activos de este medicamento, sumatriptán y naproxeno sódico, se excretan en la leche materna humana. Debido a los posibles efectos adversos de estos principios activos sobre los neonatos, se debe evitar el uso de este medicamento en madres lactantes. Se debe desechar la leche materna producida durante al menos 12 horas tras el tratamiento.

Fertilidad

El uso de naproxeno, como con cualquier medicamento conocido como inhibidor de la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina, puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se deberá considerar la suspensión de naproxeno.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Este medicamento puede causar somnolencia y mareos que pueden influenciar sobre la capacidad para conducir y para el manejo de maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dado que Suvexx contiene tanto succinato de sumatriptán como naproxeno sódico, el mismo patrón de reacciones adversas para los mono-componentes puede ocurrir con la combinación.

Se han producido eventos cardíacos graves, incluyendo algunos que han sido mortales, después del uso de agonistas 5-HT₁, como el sumatriptán. Estos eventos son muy raros y la mayoría se han notificado en pacientes con factores de riesgo predictivos de enfermedad de las arterias coronarias (EAC). Los eventos

notificados han incluido espasmo de la arteria coronaria, isquemia miocárdica transitoria, infarto de miocardio, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (ver secciones 4.3 y 4.4).

Las reacciones adversas más comunes encontradas con los AINEs, como el naproxeno, son gastrointestinales, de las cuales la úlcera péptica, con o sin sangrado, es la más grave. Se han producido muertes, particularmente en las personas de edad avanzada.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en adultos con sumatriptán/naproxeno en ensayos clínicos (incidencia $\geq 2\%$) fueron: mareos, somnolencia, parestesia, náuseas, boca seca, dispepsia, molestias en el pecho. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad durante el tratamiento con sumatriptán/naproxeno en comparación con el perfil de seguridad establecido para las mono-componentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sumatriptán

Sistema de órganos	Frecuente	Muy raro	No conocido
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad que incluyen desde hipersensibilidad cutánea (como urticaria) hasta casos de anafilaxia
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, hormigueo, somnolencia, perturbaciones sensoriales incluyendo parestesia e hipoestesia		Convulsiones*, temblor, distonía, nistagmo, escotoma
Trastornos oculares			Parpadeo, diplopía, visión reducida. Pérdida de visión incluyendo notificaciones de defectos permanentes**
Trastornos cardiacos			Bradicardia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardiacas, cambios transitorios isquémicos en el ECG, vasoespasmo de la arteria coronaria, angina, infarto de miocardio (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos vasculares	Aumentos transitorios en la presión sanguínea poco después del tratamiento, rubor		Hipotensión, síndrome de Raynaud
Trastornos respiratorios,	Disnea		

Sistema de órganos	Frecuente	Muy raro	No conocido
torácicos y mediastínicos			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos***		Colitis isquémica, diarrea, disfgia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia		Rigidez en el cuello, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, sensación de calor o frío, presión o tirantez (estos efectos son normalmente transitorios y pueden ser intensos y afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo el tórax y la garganta). Sensación de debilidad, fatiga (ambos efectos son mayoritariamente de intensidad leve a moderada y son transitorios)		Dolor de origen traumático, dolor de origen inflamatorio
Exploraciones complementarias		Se han observado ocasionalmente alteraciones menores en las pruebas de función hepática	

*Algunos han ocurrido en pacientes con antecedentes de convulsiones o condiciones concomitante que predisponen a las convulsiones. También hay informes en pacientes donde aparentemente no hay tales factores predisponentes.

**Los trastornos visuales también pueden ocurrir durante un ataque de migraña en sí.

***Ocurrió en algunos pacientes, pero no está claro si esto está relacionado con el sumatriptán o la afección subyacente.

Naproxeno

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, anemia	

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocido
					aplástica, agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, reacción anafiláctica, edema angioneurótico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiperpotasemia, retención de líquidos			
Trastornos psiquiátricos			Cambios de humor, depresión, capacidad reducida para concentrarse, trastorno cognitivo, insomnio, alteraciones del sueño			
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos, vértigo	Convulsiones		Meningitis aséptica, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson	
Trastornos oculares		Trastornos de la visión				
Trastornos del oído y laberinto		Tinnitus, trastornos auditivos		Pérdida de audición		
Trastornos cardíacos*)		Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (edema, disnea)	Palpitaciones			
Trastornos vasculares*)					Vasculitis	
Trastornos respiratorios,				Edema pulmonar,	Neumonitis eosinofílica	

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocido
torácicos y mediastínicos				empeoramiento del asma		
Trastornos gastrointestinales**)	Dolor abdominal superior, acidez, náusea, estreñimiento	Estomatitis, diarrea, vómito, dispepsia	Úlceras gastrointestinales, hemorragias y/o perforaciones, hematemesis, melenas, exacerbación de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn		Sialadenitis, pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Niveles elevados de enzimas hepáticas, ictericia	Hepatitis tóxica		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, erupciones cutáneas, urticaria, sudoración aumentada, púrpura, equimosis		Pérdida de cabello, fotosensibilidad, pseudoporfiria	Exacerbación del liquen plano, exacerbación del eritema nodoso, exacerbación del lupus eritematoso disseminado (LED), necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4), erupción fija medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido				Mialgia, debilidad muscular		

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocido
conjuntivo						
Trastornos renales y urinarios					Hematuria, insuficiencia renal, glomerulonefritis, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno menstrual			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Sed			Pirexia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*) Se ha informado de la formación de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con un AINE.

La información de estudios clínicos, así como de datos epidemiológicos, sugiere que el uso de naproxeno, especialmente en dosis altas y con uso a largo plazo, puede estar asociado con un riesgo ligeramente aumentado de trombosis en las arterias (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

**) Tracto gastrointestinal: Los efectos adversos más frecuentemente observados están relacionados con el tracto gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras, perforaciones y hemorragias gastrointestinales. Éstas a veces pueden ser potencialmente mortales, especialmente para las personas mayores. Se ha informado de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, acidez estomacal, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa y exacerbación de la colitis o la enfermedad de Chron después del uso de naproxeno. La gastritis se ha observado con menor frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Síntomas relacionados con la sobredosis de naproxeno

Los síntomas de sobredosis pueden consistir en náuseas, vómitos, dolor en la región gástrica, somnolencia, mareos, desorientación, diarrea, hemorragia gástrica, convulsiones (raramente), cambios transitorios en las funciones hepáticas, hipoprotrombinemia, insuficiencia renal, apnea y acidosis metabólica.

Síntomas relacionados con la sobredosis de sumatriptán

Con dosis orales superiores a 400 mg y dosis subcutáneas superiores a 16 mg, no se han observado reacciones adversas distintas a las mencionadas en la sección 4.8 de la Ficha Técnica.

Tratamiento

Tratamiento relacionado con la sobredosis de naproxeno

Los pacientes deben ser tratados sintomáticamente según sea necesario. Se debe administrar carbón activado al paciente dentro de una hora para inhibir la absorción e interrumpir la circulación enterohepática.

La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de naproxeno debido al alto grado de unión a proteínas. Sin embargo, la hemodiálisis puede ser apropiada en un paciente con insuficiencia renal que ha tomado naproxeno. La hemodiálisis puede acelerar la eliminación del principal metabolito del naproxeno, el 6-O-demetilnaproxeno.

Se debe considerar la administración de un bloqueador H_2 o un inhibidor de la bomba de protones para prevenir complicaciones gastrointestinales. Debe garantizarse una buena diuresis. La función renal y hepática debe ser monitorizada de cerca. Según la condición clínica del paciente, se pueden indicar otras medidas.

Tratamiento relacionado con la sobredosis de sumatriptán

En casos de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado durante al menos 10 horas y si es necesario, se le administrará un tratamiento estándar de apoyo. Se desconoce qué efecto tiene la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en las concentraciones plasmáticas de sumatriptán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antimigrañosos, agonistas selectivos de serotonina (5-HT₁), código ATC: N02CC51

Mecanismo de acción

Suvexx es una combinación de dosis fija de succinato de sumatriptán y naproxeno sódico, cada uno contribuyendo presumiblemente al alivio del dolor de la migraña a través de mecanismos de acción farmacológicamente diferentes.

Sumatriptán

Sumatriptán es un agonista específico y selectivo del receptor vascular 5-hidroxitriptamina 1D1 (5HT_{1D}), sin efecto sobre otros subtipos del receptor de la 5HT (5HT₂-5HT₇).

El receptor vascular 5HT_{1D} se encuentra principalmente en los vasos sanguíneos craneales y tiene un efecto vasoconstrictor. En animales, sumatriptán causa vasoconstricción de las arteriolas y anastoma del sistema vascular carótido pero no altera el flujo sanguíneo cerebral. El sistema vascular carótido aporta la

circulación arterial a los tejidos extracraneales e intracraneales, tales como las meninges y se considera que la dilatación de estos vasos y/o la formación de edemas es el mecanismo subyacente de la migraña en humanos.

Además, los resultados en los estudios realizados con animales demuestran que sumatriptán también inhibe la actividad del nervio trigémino. Ambas acciones (vasoconstricción craneal e inhibición de la actividad del nervio trigémino) pueden explicar el efecto inhibitor de la migraña de sumatriptán en humanos.

Naproxeno

El naproxeno es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antipiréticas, como se ha demostrado en sistemas de prueba animal clásicos. El naproxeno exhibe su efecto antiinflamatorio incluso en animales adrenalectomizados, indicando que su acción no está mediada a través del eje pituitario-adrenal.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Suvexx en el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos se ha demostrado en 2 ensayos pivotaes, de dosis única, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos (Ensayo 1 y Ensayo 2), utilizando placebo y cada componente activo individual (sumatriptán y naproxeno) como tratamiento de comparación. Los sujetos reclutados en estos 2 estudios fueron predominantemente mujeres (87%) y de raza blanca (88%), con una edad media de 40 años (rango: 18 a 65 años). Se les indicó a los sujetos que se trataran con un comprimido para una ataque de migraña de dolor moderado a intenso. No se permitió ninguna medicación de rescate en las 2 horas posteriores a la dosis. Los criterios de valoración co-principales incluían la superioridad de Suvexx frente a placebo a las 2 horas de la dosis para los siguientes criterios de valoración: alivio del dolor (sin dolor o dolor leve); incidencia de fotofobia, fonofobia y náuseas; y superioridad de Suvexx frente a los componentes individuales (sumatriptán y naproxeno) en la ausencia sostenida de dolor a las 24 horas. Los sujetos evaluaron su dolor de cabeza y los síntomas asociados de fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos 2 horas después de tomar 1 dosis de la medicación del estudio. El alivio de la cefalea se definió como la reducción de la intensidad de la cefalea de un dolor moderado o intenso a un dolor leve o nulo. La ausencia sostenida de dolor se definió como la reducción de la intensidad de la cefalea de dolor moderado o intenso a ausencia de dolor a las 2 horas de la dosis, sin reaparición de dolor leve, moderado o intenso y sin uso de medicación de rescate durante las 24 horas siguientes a la dosis.

Los resultados de los Ensayos 1 y 2 se resumen en la Tabla 1. En ambos ensayos, el porcentaje de pacientes que consiguieron aliviar el dolor de cabeza 2 horas después del tratamiento fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron Suvexx 85 mg/500 mg (65% y 57%) en comparación con los que recibieron placebo (28% y 29%). Además, el porcentaje de pacientes que permanecieron sin dolor sin utilizar otros medicamentos hasta 24 horas después de la dosis fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron una dosis única de Suvexx (25% y 23%) en comparación con los que recibieron placebo (8% y 7%), sumatriptán (16% y 14%) o naproxeno (10%) solos.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes adultos con alivio del dolor en 2 horas y sin dolor sostenido tras el tratamiento^a

	Suvexx 85 mg/500 mg	Sumatriptán 85 mg	Naproxeno sódico 500 mg	Placebo
2 horas de alivio del dolor				
Ensayo 1	65% ^b n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Ensayo 2	57% ^b n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
Sin dolor sostenido (2-24 horas)				

Ensayo 1	25% ^c n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Ensayo 2	23% ^c n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

^a Los valores P solo se proporcionan para las comparaciones preespecificadas

^b P < 0,05 frente a placebo y sumatriptán 85 mg

^c P < 0,01 frente a placebo, sumatriptán 85 mg y naproxeno sódico

En comparación con el placebo, hubo una menor incidencia de síntomas asociados a la migraña, como fotofobia, fonofobia y náuseas, 2 horas después de la administración de Suvexx, y una menor probabilidad de utilizar medicación de rescate durante las 24 horas siguientes a la primera dosis.

Suvexx fue más eficaz que el placebo independientemente de la presencia de aura; la duración del dolor de cabeza antes del tratamiento; el sexo, la edad o el peso del sujeto; o el uso concomitante de anticonceptivos orales o fármacos profilácticos de la migraña común (p. ej., betabloqueantes, fármacos antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Suvexx en todos los subconjuntos de la población pediátrica para el tratamiento de la migraña. Ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los ensayos clínicos de interacción comparativa y biodisponibilidad con la combinación de sumatriptán y naproxeno demostraron que el producto combinado, Suvexx, no tuvo un efecto significativo en la biodisponibilidad total de sumatriptán y naproxeno en comparación con la administración de los ingredientes activos como componentes individuales. En un ensayo cruzado en 16 sujetos, la farmacocinética de ambos componentes administrados como sumatriptán/naproxeno fue similar durante un ataque de migraña y durante un período libre de migraña.

Sumatriptán

El succinato de sumatriptán, cuando se administra como Suvexx, tiene una concentración máxima media (C_{max}) de aproximadamente 40 ng/ml cuando se administra durante la migraña. La T_{max} media del succinato de sumatriptán, cuando se administra como Suvexx, fue de 1.5 horas (rango: 0.5 a 4.0 horas).

El naproxeno no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del sumatriptán después de la administración de Suvexx. La exposición (AUC) de sumatriptán después de la administración de Suvexx es proporcional a la dosis de sumatriptán. La C_{max} es un 17% más alta en comparación con el sumatriptán 85 mg administrado solo en voluntarios sanos.

Existe un aumento de 1.6 veces en la C_{max} de sumatriptán y un aumento proporcional a la dosis en la AUC después de dos dosis tomadas con 2 horas de diferencia en comparación con una sola dosis de Suvexx.

La biodisponibilidad del succinato de sumatriptán es aproximadamente del 14%, principalmente debido al metabolismo presistémico (de primer paso) y en parte debido a la absorción incompleta.

Naproxeno

Después de la administración de Suvexx, el tiempo para alcanzar la concentración máxima de naproxeno se retrasa y la C_{max} es un 25% más baja en comparación con el naproxeno administrado solo en voluntarios sanos. El naproxeno sódico, cuando se administra como Suvexx, tiene una C_{max} de aproximadamente 50 µg/ml y una T_{max} media de 6 horas (rango: 3 a 16 horas) durante la migraña, que es aproximadamente de 3 a 5.5 horas más tarde que la administración de una sola dosis de naproxeno según la literatura. Esto se debe muy probablemente a un retraso inducido por el sumatriptán en el vaciado gástrico.

La exposición (AUC) de naproxeno después de la administración de Suvexx es proporcional a la dosis de naproxeno.

Existe un aumento de 1.5 veces en la C_{max} de naproxeno y un aumento de 1.6 veces en la AUC después de dos dosis tomadas con 2 horas de diferencia en comparación con una sola dosis de Suvexx.

El naproxeno sódico se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad in vivo del 95%.

Administración concomitante con alimentos

Los alimentos no tuvieron un efecto significativo en la biodisponibilidad del succinato de sumatriptán o del naproxeno sódico administrados como Suvexx, pero retrasaron ligeramente la T_{max} del succinato de sumatriptán en aproximadamente 0.6 horas. Estos datos indican que Suvexx puede ser administrado sin tener en cuenta los alimentos.

Distribución

Sumatriptán

La unión de sumatriptán a las proteínas plasmáticas es baja (14–21%) y el volumen medio de distribución es de 170 litros.

Naproxeno

La unión de naproxeno a las proteínas es mayor del 99% en dosis normales.

Biotransformación

Sumatriptán

Sumatriptán se metaboliza principalmente por la monoaminoxidasa A. El principal metabolito del sumatriptán, el análogo del ácido indol acético de sumatriptán, se excreta principalmente en la orina como ácido libre y glucurónido conjugado. Carece de actividad 5HT₁ o 5HT₂ conocida. No se han identificado metabolitos menores.

Naproxeno

El 30% del naproxeno se convierte en el hígado (isoenzimas CYP450 1A2, 2C8 y 2C9) en 6-O-demetilnaproxeno farmacológicamente inactivo. Tanto el naproxeno como el 6-O-demetilnaproxeno se metabolizan aún más a sus respectivos metabolitos conjugados de glucurónido o sulfato.

Eliminación

Sumatriptán

La vida media de eliminación del sumatriptán es de aproximadamente 2 horas. El aclaramiento plasmático total medio es de aproximadamente 1 160 ml/minuto y el aclaramiento plasmático renal medio es de aproximadamente 260 ml/minuto. El aclaramiento no renal es de aproximadamente el 80% del aclaramiento total, lo que sugiere que el sumatriptán se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por la monoamina oxidasa A.

Naproxeno

Con el aumento de la dosis, la excreción urinaria de naproxeno es más rápida de lo que se podría esperar en base a procesos lineales. La vida media plasmática es de aproximadamente 11–15 horas. Aproximadamente el 95% de la dosis administrada se excreta con la orina, principalmente en forma de naproxeno, 6-O-desmetil naproxeno o formas conjugadas de las sustancias mencionadas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se llevaron a cabo estudios de farmacología clínica formales para evaluar la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno en sujetos con insuficiencia renal.

Sumatriptán

El sumatriptán no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el aclaramiento no renal representa aproximadamente el 80% del aclaramiento total. El sumatriptán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Naproxeno

La farmacocinética del naproxeno en sujetos con insuficiencia renal en comparación con sujetos con función renal normal no muestra diferencias en la vida media, no hay evidencia de acumulación de naproxeno, ni disminución de la unión a proteínas. Sin embargo, dado que el naproxeno se metaboliza a conjugados principalmente excretados por el riñón, existe la posibilidad de que los metabolitos del naproxeno se acumulen en presencia de insuficiencia renal, aunque esto es menos probable con el tratamiento episódico propuesto para sumatriptán/naproxeno. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se administra sumatriptán/naproxeno a pacientes con insuficiencia renal. Sumatriptán/naproxeno está contraindicado para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se llevaron a cabo estudios de farmacología clínica formales para evaluar la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno en sujetos con insuficiencia hepática.

Sumatriptán

La biodisponibilidad de sumatriptán después de la administración oral puede aumentar notablemente en pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tuvieron un aumento aproximado del 80% en la AUC y C_{max} en comparación con los sujetos sanos. El perfil farmacocinético del sumatriptán en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) mostró que estos pacientes, después de una dosis oral de 50 mg, tienen concentraciones plasmáticas de sumatriptán mucho más altas que los sujetos sanos. Debido a que sumatriptán/naproxeno contiene 85 mg de sumatriptán, su uso en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no se recomienda.

Sumatriptán/naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (ver sección 4.3).

Naproxeno

El naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Población de edad avanzada

No se realizó ningún estudio de farmacología clínica formal para evaluar la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno en personas de edad avanzada.

Sumatriptán

La farmacocinética del sumatriptán no parece alterarse en las personas de edad avanzada. Sin embargo, su uso en pacientes de edad avanzada no se recomienda debido a la probable presencia de enfermedades concomitantes, disminución de la función hepática y factores de riesgo cardiovascular.

Naproxeno

Los estudios con naproxeno indican que aunque la concentración plasmática total de naproxeno no cambia, la fracción no unida aumenta en las personas de edad avanzada. La significación clínica de este hallazgo es incierta, aunque es posible que el aumento en la concentración libre de naproxeno pueda estar asociado con un aumento en la tasa de eventos adversos por una dosis dada en algunos pacientes de edad avanzada.

Origen étnico

No se ha estudiado el efecto de la raza en la farmacocinética de sumatriptán/naproxeno.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se realizaron estudios de toxicología oral de dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración en ratones con la combinación sumatriptán/naproxeno. La toxicidad del sumatriptán/naproxeno tras la administración oral repetida a ratones fue característica de la toxicidad conocida del naproxeno (afectando el tracto gastrointestinal y los riñones); los tipos de toxicidad que se produjeron no se vieron alterados por la administración combinada con sumatriptán. En general, las hembras fueron más sensibles que los machos a una dosis similar de naproxeno; esto puede estar relacionado con diferencias en la exposición (C_{max}), que fue generalmente mayor (~1,5 veces) en las hembras en comparación con los machos a una dosis similar. Se produjeron muertes a dosis de ≥ 100 mg/kg/día de naproxeno en ratones machos y ≥ 50 mg/kg/día en ratones hembras cuando se administró solo y en combinación con sumatriptán.

Las toxicidades primarias se produjeron en el estómago y los riñones. En el estómago, los cambios se localizaron principalmente en la región pilórica del estómago glandular (extendiéndose al duodeno y al yeyuno en las hembras) y se caracterizaron por erosiones y úlceras acompañadas de inflamación e hiperplasia glandular en animales que recibieron dosis altas de naproxeno solo o en combinación con sumatriptán. En los riñones, la dilatación de los túbulos corticales se identificó como toxicidad primaria (tras la administración de naproxeno solo o en combinación con sumatriptán). El nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) fue de 100/30 mg/kg/día de sumatriptán/naproxeno después de 13 semanas de administración oral repetida diaria a ratones machos y hembras. La exposición media (AUC_{0-inf}) de los ratones al sumatriptán en el NOAEL fue de 30 a 38 veces mayor que la exposición humana al sumatriptán

y de 0.8 a 1.4 veces mayor que la exposición al naproxeno después de una dosis oral única de un comprimido de sumatriptán/naproxeno.

Genotoxicidad

Sumatriptán y naproxeno, probados de forma individual y en combinación, dieron resultados negativos en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana, así como en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratones. La combinación de sumatriptán y naproxeno fue negativa en un ensayo *in vitro* de tk de linfoma en ratones en presencia y ausencia de activación metabólica. El naproxeno, solo y en combinación con sumatriptán, fue positivo en un ensayo *in vitro* de clastogenicidad en células de mamíferos en presencia y ausencia de activación metabólica, mientras que el sumatriptán solo dio resultados negativos en estos ensayos. No se indujeron aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica tras 7 días de administración dos veces al día con la combinación de sumatriptán y naproxeno en voluntarios humanos.

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con la combinación de sumatriptán/naproxeno.

El potencial carcinogénico de sumatriptán se evaluó en estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas. No hubo evidencia de un aumento de tumores en ninguna de las dos especies relacionado con la administración de sumatriptán. El potencial carcinogénico del naproxeno se evaluó en dos estudios de carcinogenicidad oral en ratas. No se encontró evidencia de tumorigenicidad en ninguno de los estudios.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de la combinación sumatriptán/naproxeno sobre la fertilidad en animales.

En un estudio en el que se administraron dosis diarias de sumatriptán oral a ratas macho y hembra antes y durante el periodo de apareamiento, se observó una disminución de la fertilidad relacionada con el tratamiento, debido a una disminución del apareamiento en animales tratados con 50 y 500 mg/kg/día. La dosis máxima sin efectos adversos para este hallazgo fue de 5 mg/kg/día, o aproximadamente la mitad de la dosis oral humana de 100 mg en base a mg/m². En un estudio similar de sumatriptán por vía subcutánea, no se encontraron pruebas de alteración de la fertilidad a dosis de hasta 60 mg/kg/día, la dosis máxima probada, que equivale aproximadamente a 6 veces la dosis oral humana de 100 mg en base a mg/m². La administración oral de una dosis máxima tolerada de naproxeno en ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo. Se estimó que el AUC sostenido de naproxeno era aproximadamente del 0,6 al 0,8 de la exposición humana al naproxeno después de un solo comprimido de sumatriptán/naproxeno.

Toxicidad en el desarrollo

El estudio de toxicidad en el desarrollo (embriofetal) con la combinación sumatriptán/naproxeno solo se realizó en conejos.

El tratamiento oral de conejas gestantes con naproxeno y la combinación sumatriptán/naproxeno produjo toxicidad materna, reducciones del peso fetal y aumentos en las reabsorciones totales y tempranas, así como en las muertes fetales. La toxicidad materna se presentó como una menor ganancia o pérdida de peso corporal durante los periodos de tratamiento y reducciones en el consumo de alimento. Los pesos fetales (crecimiento) se redujeron significativamente en todas las dosis administradas a las madres. Se observaron aumentos en el número medio de reabsorciones totales por camada, así como fetos reabsorbidos por camada en todos los grupos de dosificación. Se observaron incidencias ligeramente mayores de tres tipos de malformaciones en los grupos tratados: vértebras caudales fusionadas, defecto septal interventricular aislado y arteriosis troncular persistente con defecto septal interventricular secundario. En este estudio no

se identificó el NOAEL, y la dosis combinada más baja evaluada se asoció con una exposición (AUC) de naproxeno en las madres inferior o igual a la exposición en humanos después de un solo comprimido de sumatriptán/naproxeno.

En estudios previos, el tratamiento oral de ratas preñadas con sumatriptán durante el periodo de organogénesis se asoció con una mayor incidencia de anomalías en los vasos sanguíneos cervicotorácicos y umbilicales, toxicidad embrionaria/fetal, una mayor incidencia de un síndrome de malformaciones y una menor supervivencia de las crías. La dosis máxima sin efectos adversos fue aproximadamente de 60 mg/kg/día, que es aproximadamente 6 veces la dosis oral única máxima recomendada en humanos de 100 mg en mg/m². El tratamiento oral de ratas preñadas con naproxeno (25 mg/kg/día) durante el periodo de organogénesis se asoció con una disminución en el número de fetos vivos, un aumento de la pérdida pre y postimplantación y una mayor incidencia de costillas cervicales secundarias a una toxicidad materna significativa. La exposición de las madres preñadas al naproxeno en estado estacionario fue del 0,6 al 0,8 de la exposición humana al naproxeno después de un solo comprimido de sumatriptán/naproxeno. Las concentraciones plasmáticas fetales de naproxeno fueron aproximadamente el 0,6 de las concentraciones maternas.

Toxicidad reproductiva peri y postnatal

No se realizó ningún estudio de desarrollo prenatal y postnatal con la combinación sumatriptán/naproxeno.

El tratamiento oral de ratas con sumatriptán durante el final de la gestación y a lo largo de la lactancia se asoció con una disminución de la supervivencia de las crías. La dosis máxima sin efectos adversos para este hallazgo fue de 100 mg/kg/día, aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima única recomendada para humanos de 100 mg en base a mg/m². El tratamiento oral de ratas con naproxeno durante la gestación y la lactancia se asoció con una disminución de la viabilidad y el peso corporal de la F₁, un retraso en la maduración y un tamaño ligeramente inferior de camadas vivas de la generación F₂. Se estimó que el AUC de naproxeno en estado estacionario para las madres de la generación F₀ en este estudio fue aproximadamente del 0,6 al 0,8 de la exposición humana al naproxeno después de un solo comprimido de sumatriptán/naproxeno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de calcio hidrogenado
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidrogenocarbonato de sodio
Povidona
Estearato de magnesio
Talco

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Laca de aluminio de carmín índigo (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Frasco: 3 años.

Blíster: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños: 9 comprimidos
Cada envase contiene un bote de gel de sílice desecante y una bobina de PET.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.272

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024