

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sumanet 85 mg/500 mg Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 119 mg Sumatriptansuccinat (entsprechend 85 mg Sumatriptan) und 500 mg Naproxen-Natrium (entsprechend 457 mg Naproxen).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 60 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Kapselförmige, mittelblaue Filmtablette mit der Länge, Breite und Dicke von 19 mm x 10 mm x 7 mm sowie der Prägung „85/500“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Sumanet wird angewendet zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen, bei denen eine Behandlung mit einem Arzneimittel mit nur einem Wirkstoff unzureichend war.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

Sumanet wird angewendet zur Akutbehandlung von Migräne und darf nicht prophylaktisch angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Sumanet darf nicht überschritten werden.

Es wird empfohlen, Sumanet so früh wie möglich nach dem Beginn des Migränekopfschmerzes einzunehmen, wobei es aber bei Einnahme in jedem Stadium der Kopfschmerzphase wirksam ist.

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene beträgt eine Tablette Sumanet 85 mg/500 mg.

Wenn der Patient auf die erste Dosis von Sumanet nicht anspricht, sollte für dieselbe Attacke keine zweite Dosis eingenommen werden.

Wenn der Patient auf die erste Dosis von Sumanet angesprochen hat, jedoch die Symptome wieder auftreten, kann eine zweite Dosis eingenommen werden, vorausgesetzt es besteht ein Zeitintervall von mindestens zwei Stunden zwischen den beiden Dosen.

Die maximal empfohlene Dosierung in einem 24-Stunden-Zeitraum sind 2 Tabletten, die zumindest im Abstand von 2 Stunden genommen werden. Die Sicherheit einer Behandlung von durchschnittlich mehr als 5 Migräneattacken in einem 30 Tage-Zeitraum ist nicht erwiesen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sumanet bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

### *Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Sumanet wurde bei geriatrischen Patienten nicht untersucht und die Anwendung in dieser Bevölkerungsgruppe wird nicht empfohlen. Ältere Patienten leiden eher unter einer altersbedingten herabgesetzten Leber- und Nierenfunktion.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Wirkung von Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Sumanet wurde nicht untersucht. Sumanet ist bei Patienten mit mäßiger und schwerer (Child Pugh B and C) Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sumanet wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child Pugh A) nicht empfohlen. Wenn es nötig ist, Sumanet bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz anzuwenden, darf nur eine Dosis innerhalb eines 24 Stunden-Zeitraums angewendet werden und der Patient muss während der Behandlung überwacht werden.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Wirkung von Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Sumanet wurde nicht untersucht. Sumanet ist bei Patienten mit einer GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz darf nur eine Dosis innerhalb eines 24 Stunden-Zeitraums angewendet werden und der Patient muss während der Behandlung überwacht werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sumanet Filmtabletten müssen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden, da dadurch die optimale Resorptionsrate beeinflusst werden kann. Sumanet Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Sumanet ist kontraindiziert bei Patienten mit**

- einer schweren Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder mit ischämischer Herzerkrankung, Koronarspasmus (Prinzmetal-Angina), peripheren Gefäßerkrankungen bzw. bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, die mit denen einer ischämischen Herzerkrankung übereinstimmen
- einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Anamnese, da diese Patienten ein höheres Risiko für einen ischämischen Schlaganfall haben.
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Nasenpolypen, Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) als Folge der Anwendung von Ibuprofen, Aspirin oder anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden bzw. schmerzstillenden Arzneimitteln (NSAR) in der Anamnese. Diese Reaktionen haben das Potential, tödlich zu sein. Bei solchen Patienten wurde über schwere anaphylaktische Reaktionen auf Naproxen berichtet.
- Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Therapie in der Anamnese
- akuten peptischen Ulzerationen oder gastrointestinalen Blutungen oder rezidivierenden vorangegangenen Episoden (zwei oder mehr unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- mittelgradiger bis schwerer Hypertonie und leichter unkontrollierter Hypertonie
- schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung

### **Sumanet darf nicht angewendet werden**

- bei gleichzeitiger Gabe von Ergotaminen oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) oder anderen Triptanen/5-Hydroxytryptamin-1 (5-HT1)-Rezeptoragonisten
- bei gleichzeitiger Gabe von reversiblen (z. B. Moclobemid) oder irreversiblen (z. B. Selegilin) Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) (siehe Abschnitt 4.5).
- während der ersten zwei Wochen nach dem Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).
- während des letzten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sumanet sollte nur verwendet werden, wenn eine eindeutige Migränediagnose vorliegt.

Sumanet ist nicht geeignet zur Anwendung bei der Behandlung von hemiplegischer, basilärer oder ophthalmoplegischer Migräne.

Vor der Behandlung mit Sumatriptan müssen andere möglicherweise schwerwiegende neurologische Zustände gewissenhaft ausgeschlossen werden (z.B. Schlaganfall, TIA), wenn der Patient atypische Symptome aufweist oder keine geeignete Diagnose für die Anwendung von Sumatriptan erhalten hat.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die niedrigste wirksame Dosierung für die kürzeste mögliche Zeitdauer angewendet wird, die zur Symptomkontrolle nötig ist (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale sowie kardiovaskuläre Effekte unten).

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit NSAR sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um Nebenwirkungen zu überwachen. Gemäß der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) kann die regelmäßige Einnahme von akuter oder symptomatischer Migränedemikation für mehr als 9 Tage pro Monat über mehr als 3 Monate die Veranlagung für Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH) fördern. Nach Beendigung der übermäßigen Anwendung bildet sich dieser üblicherweise, aber nicht immer, wieder zurück.

#### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

##### *Sumatriptan*

Sumatriptan, ein Bestandteil von Sumanet Filmtabletten, kann Vasospasmen der Koronararterien verursachen. Sumanet ist kontraindiziert bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, ischämischer Koronarerterienerkrankung, Herzrhythmusstörungen und Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3). Sumanet wird bei Patienten mit einer Familienanamnese oder Risikofaktoren für eine prädiktive Koronarerterienerkrankung nicht empfohlen.

Nach der Verabreichung von Sumatriptan können vorübergehende Symptome wie Brustschmerz und Engegefühl auftreten; diese Symptome können ausgeprägt sein und sich bis auf den Rachen ausdehnen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn derartige Symptome auf eine ischämische Herzkrankung hinweisen, ist von weiteren Dosen Sumatriptan abzusehen und eine sorgfältige Abklärung durchzuführen.

Sumatriptan sollte an Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzkrankung nicht ohne vorherige kardiovaskuläre Untersuchung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3); zu diesen Patienten zählen auch starke Raucher sowie Patienten unter Nikotinersatztherapie. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn diese Risikofaktoren bei Frauen nach der Menopause und bei Männern über 40 vorliegen. Die oben genannten Erwägungen erlauben es jedoch nicht immer, Patienten mit Herzkrankungen zu identifizieren, und in sehr seltenen Fällen kam es bei Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung zu schweren kardialen Zwischenfällen.

Sumatriptan sollte bei Patienten mit leichtem kontrolliertem Bluthochdruck mit Vorsicht angewendet werden, da bei einem geringen Teil der Patienten vorübergehende Anstiege des Blutdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.3).

### *Naproxen*

Naproxen-Natrium, ein Bestandteil von Sumanet Filmtab, ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Arzneimittel (NSAR). Die Anwendung einiger NSAR wird mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Nebenwirkungen (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder thrombotische Ereignisse) in Verbindung gebracht, welche tödlich sein können. Das Risiko kann mit der Dauer der Anwendung zunehmen. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung können ein höheres Risiko haben.

Die Anwendung von NSAR, wie von Naproxen-Natrium, welches ein Bestandteil von Sumanet Filmtab ist, kann die Natriumretention in Abhängigkeit von der Dosis fördern. Dies erfolgt durch einen Mechanismus der Niere, der zu erhöhtem Blutdruck und/oder einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung einiger NSAR (vor allem bei hohen Dosierungen und Langzeitanwendung) zu einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) kommen kann. Obwohl epidemiologische Studien darauf hinwiesen, dass dieses Risiko durch die Anwendung von niedrigen Dosen von Naproxen (täglich 1000 mg) geringer ist, kann ein geringes Restrisiko jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Patienten mit unbehandelter Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehenden ischämischen Herzerkrankungen, peripheren Arterienerkrankungen und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Naproxen behandelt werden. Ähnliche Überlegungen sind vor dem Beginn einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) erforderlich.

### Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation

#### *Naproxen*

Über gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich sein können, wurde im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit der Behandlung berichtet, mit oder ohne Auftreten von Warnsymptomen oder vorangegangenen schweren gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen ist höher bei steigender Dosierung, bei Patienten mit Ulcusanamnese, insbesondere verbunden mit Komplikationen durch Blutungen oder Perforationen (siehe Abschnitt 4.3) oder bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung beginnen.

Eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpen-Inhibitoren) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Arzneimitteln, welche das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und 4.5), behandelt werden.

Patienten mit Ereignissen gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten besonders zu Beginn der Behandlung alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (besonders gastrointestinale Blutungen) bekannt geben.

Vorsicht ist bei Patienten angebracht, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche zu einem erhöhten Risiko von Ulzerationen oder Blutungen führen, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei den Patienten, die Naproxen erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten (siehe Abschnitt 4.3). NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in ihrer Anamnese (ulzerative Colitis, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Erkrankung verschlechtern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

### Serotonin-Syndrom

### *Sumatriptan*

Nach Markteinführung wurde in seltenen Fällen über Patienten berichtet, die im Anschluss an die Einnahme eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) zusammen mit Sumatriptan ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalem Zustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Abnormalitäten) erlitten. Das Serotonin-Syndrom wurde nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) beobachtet. Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Sumatriptan und einem SSRI/SNRI klinisch wünschenswert ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwere Hautreaktionen

#### *Naproxen*

Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrose (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden nach der Zulassung im Zusammenhang mit der Anwendung von Naproxen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen scheint am Beginn der Behandlung zu bestehen, wobei in der Mehrheit der Fälle diese Beschwerden innerhalb des ersten Therapiemonats auftreten. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, muss Sumanet unverzüglich abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Sumanet SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Sumanet nicht wieder aufgenommen werden und muss dauerhaft beendet werden.

### Hämatologische Reaktionen

#### *Naproxen*

Naproxen vermindert die Aggregation der Blutplättchen und verlängert die Blutungszeiten. Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die eine medizinische Behandlung erhalten, welche die Hämostase beeinträchtigt, sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie Arzneimittel erhalten, die Naproxen enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

### Krampfanfälle

#### *Sumatriptan*

Vorsicht ist ebenfalls geboten bei der Gabe von Sumatriptan an Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit anderen Risikofaktoren, die die Krampfschwelle herabsetzen, da in Verbindung mit Sumatriptan über Krampfanfälle berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

### Überempfindlichkeitsreaktionen

#### *Sumatriptan*

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden können nach Verabreichung von Sumatriptan eine allergische Reaktion entwickeln. Die Erscheinungen können von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut bis hin zu Anaphylaxie reichen. Obwohl nur begrenzte Hinweise auf eine Kreuzsensibilität vorliegen, sollte Sumatriptan bei diesen Patienten mit Vorsicht verwendet werden.

#### *Naproxen*

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei empfindlichen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktische) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Überempfindlichkeit oder Gefährdungsrisiko durch Acetylsalicylsäure, andere NSAR oder Naproxen-haltige Arzneispezialitäten auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödemen, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Anamnese auftreten. Anaphylaktische Reaktionen, wie Anaphylaxie, können tödlich ausgehen.

### Renale Effekte

#### *Naproxen*

Eine Dehydrierung während der Anwendung von entzündungshemmenden Analgetika (z. B. NSAR)

erhöht das Risiko eines akuten Nierenversagens. Daher sollte die mögliche Dehydrierung des Patienten vor dem Beginn der Naproxen-Behandlung korrigiert werden. Eine Naproxen-Behandlung muss mit Vorsicht bei Patienten mit vorbestehender beträchtlicher Dehydrierung begonnen werden. Wie bei anderen entzündungshemmenden Analgetika kam es durch die Langzeitbehandlung mit Naproxen zu renalen papillären Nekrosen und anderen renalen Schädigungen.

Die Verabreichung eines NSAR kann eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinbildung und ein Nierenversagen verursachen. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, sowie Patienten, die Diuretika, Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten einnehmen und ältere Patienten. Bei diesen Patienten ist auch die Nierenfunktion zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Es gab Berichte über Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, akute interstitielle Nephritis, Hämaturie, Proteinurie, renale papilläre Nekrose und gelegentlich über nephrotisches Syndrom in Zusammenhang mit Naproxen.

### Erkrankungen der Atemwege

#### *Naproxen*

Vorsicht ist bei der Verabreichung an Patienten erforderlich, die an Bronchialasthma oder einer allergischen Erkrankung leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben, da berichtet wurde, dass NSAR bei diesen Patienten Bronchospasmen verursachen kann.

### Ältere Patienten

#### *Naproxen*

Ältere und/oder geschwächte Patienten weisen eine erhöhte Häufigkeit an NSAR-assoziierten Nebenwirkungen auf, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2). Die längere Anwendung von NSAR bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. Wenn eine längere Therapie erforderlich ist, müssen die Patienten regelmäßig überprüft werden.

### Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

#### *Naproxen*

Wie bei anderen NSAR kann es zu Erhöhungen von einem oder mehreren Leberfunktionstests kommen. Hepatische Anomalitäten sind eher die Folge einer Hypersensibilität als einer direkten Toxizität. Es wurde bei diesem Arzneimittel wie bei anderen NSAR über Fälle von schweren hepatischen Reaktionen, inklusive Gelbsucht und Hepatitis (einige mit tödlichem Ausgang) berichtet. Kreuzreaktionen wurden berichtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss Naproxen mit besonderer Vorsicht verabreicht werden, vor allem bei der Langzeittherapie. Es muss auch auf eine ausreichende Diurese geachtet werden.

Im Fall von herabgesetzter Nierenperfusion wird empfohlen, vor und während der Behandlung mit Naproxen die Nierenfunktion zu überwachen.

#### *Sumatriptan*

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Sumatriptan an Patienten mit Zuständen, die signifikant die Resorption, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Arzneimittels beeinflussen können, wie beispielsweise eine eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Grad A oder B; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) oder Nierenfunktion.

### Kombination mit anderen NSAR

#### *Naproxen*

Die Kombination von Naproxen enthaltenden Arzneimitteln mit anderen NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiven Inhibitoren, wird aufgrund des kumulativen Risikos von hervorgerufenen

NSAR-bedingten Nebenwirkungen nicht empfohlen.

### Augeneffekte

#### *Naproxen*

In seltenen Fällen wurden Augenabnormalitäten (siehe Abschnitt 4.8) bei Anwendern von NSAR, einschließlich Naproxen, berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht bestätigt werden konnte. Patienten, bei denen eine Sehstörung während der Behandlung mit Naproxen auftritt, sollten eine ophthalmologische Untersuchung erhalten.

### Andere Warnhinweise

#### *Sumatriptan*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und pflanzlichen Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) treten Nebenwirkungen möglicherweise häufiger auf.

#### *Naproxen*

Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Naproxen kann Fieber und Entzündungen reduzieren und so deren Nutzen als diagnostische Anzeichen herabsetzen.

Der übermäßige Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn dies eintritt oder vermutet wird, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose eines Arzneimittel-induzierten Kopfschmerzes (MOH) sollte bei Patienten vermutet werden, die trotz (oder aufgrund) der regelmäßigen Anwendung von Kopfschmerzmitteln häufige oder tägliche Kopfschmerzen haben.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) und gemischter Bindegewebserkrankung kann ein erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei wenigen Patienten wurde ein leichtes peripheres Ödem berichtet.

In metabolischen Studien wurde keine Natriumretention beobachtet, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass für bestimmte Patienten mit (vermutlich) abnormaler Herzfunktion ein höheres Risiko besteht, dieses Symptom einer Nebenwirkung zu zeigen.

Wenn die Haut empfindlich wird, wenn Blasen oder andere Symptome auftreten, die auf eine Pseudoporphyrrie hindeuten, muss die Behandlung abgebrochen werden und der Patient sorgfältig überwacht werden.

In außergewöhnlichen Fällen kann Varicella schwere infektiöse Komplikationen der Haut und des Weichteilgewebes bewirken. Zum jetzigen Zeitpunkt kann ein Beitrag von NSAR zur Potenzierung dieser Infektionen nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, die Anwendung von Naproxen im Fall von Varicella zu vermeiden.

#### *Ältere Patienten*

Vorsicht ist angezeigt, wenn hohe Dosen von Naproxen bei älteren Patienten verabreicht werden, da es Anzeichen dafür gibt, dass die Menge von nicht an Eiweiß gebundenem Naproxen bei diesen Patienten ansteigt. Ältere Patienten weisen eine erhöhte Häufigkeit an NSAR assoziierten Nebenwirkungen auf, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 60 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Sumanet Filmtabletten und anderen

Arzneimitteln durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass Wechselwirkungen mit Sumanet Filmtabletten die Wechselwirkungen der Einzelkomponenten widerspiegeln.

### Ergotamin und Triptan/5-HT1-Rezeptoragonisten

#### *Sumatriptan*

Es wurde berichtet, dass ergotaminhaltige Arzneimittel längere vasospastische Reaktionen verursachen können. Da theoretisch die Möglichkeit besteht, dass diese Wirkungen additiv sind, sind ergotaminhaltige Arzneimittel oder Arzneimittel vom Ergotamintyp (wie Dihydroergotamin oder Methysergid) innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Sumanet kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verabreichung von Sumanet mit anderen 5-HT1-Agonisten wurde bei Migränepatienten nicht untersucht. Da ein erhöhtes Risiko für koronare Gefäßspasmen bei gleichzeitiger Verabreichung von 5-HT1-Agonisten theoretisch möglich ist, ist die gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Monoaminoxidase-Hemmer

#### *Sumatriptan*

In Studien mit einer begrenzten Patientenanzahl reduzierten MAO-Hemmer die Clearance von Sumatriptansuccinat und erhöhten damit signifikant die systemische Exposition. Daher ist die Behandlung mit Sumanet bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten, und innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung einer Therapie mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

#### *Sumatriptan*

Es gibt seltene Fälle nach Markteinführung, in denen Patienten mit einem Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalem Zustand, autonomischer Instabilität und neuromuskulären Abnormalitäten) nach der Anwendung von SSRIs und Sumatriptan beschrieben werden. Von einem Serotonin-Syndrom wurde ebenfalls nach gleichzeitiger Behandlung mit Triptanen und SNRIs berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Naproxen*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutung (siehe Abschnitt 4.4), wenn SSRIs gemeinsam mit NSAR gegeben werden.

### Antikoagulantien

#### *Naproxen*

Außerhalb direkter ärztlicher Überwachung wird es als unsicher angesehen, NSAR in Kombination mit Antikoagulantien wie Warfarin oder Heparin zu verabreichen, da NSAR die Wirkungen von Antikoagulantien verstärken können (siehe Abschnitt 4.4).

### Methotrexat

#### *Naproxen*

Wegen einer möglichen Zunahme der Toxizität von Methotrexat ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung Vorsicht geboten. Über eine Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat durch Naproxen, sowie durch andere NSAR, im Tierversuch wurde berichtet.

### Herzglykoside

#### *Naproxen*

Die Plasmaspiegel von Herzglykosiden, wie Digoxin, können durch NSAR bei gleichzeitiger Gabe erhöht sein. Eine verstärkte Überwachung und Dosisanpassungen der Digitalisglykoside können während und nach einer gleichzeitigen Therapie mit NSAR erforderlich sein.

## Lithium

### *Sumatriptan*

Die gleichzeitige Anwendung von Sumatriptan und Lithium kann das Risiko eines Serotonin syndroms erhöhen.

### *Naproxen*

Eine Überwachung der Plasma-Lithiumkonzentrationen wird beim Abbruch oder Beginn einer NSAR-Verabreichung empfohlen, da erhöhte Lithiumkonzentrationen auftreten können

## Ciclosporin

### *Naproxen*

Wie für alle NSAR ist wegen des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität Vorsicht geboten, wenn Ciclosporin gleichzeitig verabreicht wird.

## Tacrolimus

### *Naproxen*

Es besteht ein mögliches Risiko einer Nephrotoxizität, wenn NSAR gemeinsam mit Tacrolimus verabreicht werden.

## Acetylsalicylsäure

### *Naproxen*

Klinische pharmakodynamische Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Naproxen über mehr als einen Tag hintereinander die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaktivität hemmen kann und diese Hemmung bis zu mehreren Tagen nach Beendigung der Naproxen-Therapie anhalten kann. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

## Thrombozytenaggregationshemmer

### *Naproxen*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4), wenn Thrombozytenaggregationshemmer mit NSAR kombiniert werden.

Experimentelle Studien haben ergeben, dass Clopidogrel den durch Naproxen verursachten gastrointestinalen Blutverlust erhöht. Dies gilt wahrscheinlich für alle NSAR.

Aufgrund der zusätzlichen Hemmung der Thrombozytenfunktion sollten NSAR nicht mit Ticlopidin kombiniert werden

## Labortests

Die Fähigkeit von Sumanet, gängige klinische Labortests zu beeinträchtigen, wurde nicht untersucht.

### *Sumatriptan*

Es ist nicht bekannt, dass Sumatriptansuccinat gängige klinische Labortests beeinträchtigt.

### *Naproxen*

Es wird empfohlen, die Naproxen-Therapie 48 Stunden vor der Durchführung von Nebennierenfunktionstests vorübergehend abzubrechen, da Naproxen einige Tests für 17-ketogene Steroide artefaktisch beeinträchtigen kann. Ebenso kann Naproxen einige Tests von 5-Hydroxyindoleinsäure im Urin beeinträchtigen.

Naproxen kann die Blutplättchenaggregation verringern und die Blutungszeit verlängern. Dieser Effekt sollte bei der Bestimmung der Blutungszeiten berücksichtigt werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### *Naproxen*

Die Inhibition der Prostaglandinsynthese kann einen ungünstigen Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Missbildungen am Herzen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Inhibitors während der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Anomalien war von weniger als 1 % auf ca. 1,5 % erhöht. Das Risiko ist wahrscheinlich mit zunehmender Dosierung und Dauer der Therapie erhöht.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naproxen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthetasehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, was zu Nierenversagen mit Oligohydroamnion führen kann (siehe oben und unten).

Mögliche Risiken für die Mutter und das Ungeborene am Ende der Schwangerschaft:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein Antiaggregationseffekt, der sogar bei sehr geringen Dosierungen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, wodurch es zu einer Verspätung oder Verlängerung des Geburtsvorganges kommt.

#### *Sumatriptan*

Nach Markteinführung liegen Daten zur Anwendung von Sumatriptan während der ersten drei Schwangerschaftsmonate von über 1.000 Frauen vor. Auch wenn diese Daten nicht ausreichend sind, um gesicherte Schlussfolgerungen zu ziehen, weisen die Befunde nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Fehlbildungen hin. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Sumatriptan im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sind begrenzt.

#### *Sumatriptan/Naproxen*

Sumanet Filmtabletten dürfen nicht während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft verabreicht werden, außer es ist absolut nötig. Wenn Sumanet Filmtabletten bei Frauen angewendet werden, die schwanger werden möchten oder sich im ersten oder zweiten Trimester der Schwangerschaft befinden, muss die Dosis so gering wie möglich und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein. Nach mehrtägiger Naproxen-Exposition ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine vorgeburtliche Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Sumanet Filmtabletten müssen abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Sumanet Filmtabletten sind im dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Beide Wirkstoffe von Sumanet, Sumatriptan und Naproxen-Natrium, gehen Berichten zufolge in die Muttermilch über. Wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel auf das Neugeborene sollte die Anwendung von Sumanet bei stillenden Müttern vermieden werden.

Muttermilch, die mindestens 12 Stunden nach der Behandlung abgepumpt wird, sollte verworfen werden.

### Fertilität

Die Anwendung von Naproxen kann, wie bei allen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen eine Unfruchtbarkeitsuntersuchung durchgeführt wird, sollte ein Absetzen von Naproxen in Betracht gezogen werden.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Sumanet kann Schläfrigkeit und Schwindel verursachen, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da Sumanet Filmtabletten sowohl Sumatriptansuccinat als auch Naproxen-Natrium enthalten, kann bei dem Kombinationsprodukt das gleiche Muster an Nebenwirkungen auftreten, das für diese einzelnen Bestandteile berichtet wurde.

Nach der Anwendung von 5-HT1-Agonisten wie Sumatriptan kam es zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen, darunter einige mit tödlichem Ausgang. Diese Ereignisse sind sehr selten und die meisten wurden bei Patienten mit prädiktiven Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (KHK) berichtet. Zu den berichteten Ereignissen gehörten Koronararterien-Vasospasmus, vorübergehende Myokardischämie, Myokardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen von NSAR wie Naproxen sind gastrointestinale Natur, wobei Magengeschwüre mit oder ohne Blutung die schwerwiegendsten sind. Vor allem bei älteren Menschen kam es zu Todesfällen.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen mit Sumanet (Inzidenz  $\geq 2\%$ ) waren: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Brustbeschwerden. Während der Behandlung mit Sumanet wurden im Vergleich zum etablierten Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen keine neuen Sicherheitsbefunde festgestellt.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Häufigkeiten wurden definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### *Sumatriptan*

Organsystem	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeitsreaktionen, die von kutaner Überempfindlichkeit (wie Urtikaria) bis hin zu Anaphylaxie reichen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Angst
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, Kribbeln, Schläfrigkeit, Sinnesstörungen einschließlich Parästhesie und Hypästhesie		Anfälle*, Tremor, Dystonie, Nystagmus, Skotom

Organsystem	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Augenerkrankungen</b>			Flackern, Diplopie, vermindertes Sehvermögen. Verlust des Sehvermögens einschließlich dauerhafter Defekte **
<b>Herzerkrankungen</b>			Bradykardie, Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, vorübergehende ischämische EKG-Veränderungen, Koronararterien-Vasospasmus, Angina pectoris, Myokardinfarkt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Vorübergehender Anstieg des Blutdrucks, der kurz nach der Behandlung auftritt. Flush		Hypotonie, Raynaud-Syndrome
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit und Erbrechen***		Ischämische Kolitis, Diarrhoe, Dysphagie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			Hyperhidrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Myalgie		Nackensteifheit, Arthralgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen, Hitze- oder Kältegefühl, Druck- oder Engegefühl (diese Ereignisse sind in der Regel vorübergehender Natur und können intensiv sein und jeden Körperteil, einschließlich Brust und Rachen, betreffen). Schwächegefühle, Müdigkeit (beide Ereignisse sind meist von leichter bis mäßiger Intensität und vorübergehend)		Schmerztrauma aktiviert, Schmerzentzündung aktiviert
<b>Untersuchungen</b>		Gelegentlich wurden geringfügige Störungen der Leberfunktionstests beobachtet	

\* Einige traten bei Patienten auf, die entweder in der Vorgesichte Anfälle hatten oder gleichzeitig für Anfälle prädisponierende Erkrankungen hatten. Es gibt auch Berichte von Patienten, bei denen keine derartigen prädisponierenden Faktoren erkennbar sind.

\*\* Auch während einer Migräneattacke selbst kann es zu Sehstörungen kommen.

\*\*\* Trat bei einigen Patienten auf, es ist jedoch unklar, ob dies mit Sumatriptan oder der Grunderkrankung zusammenhängt.

*Naproxen*

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					Eosinophilie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion, angioneurotisches Ödem		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Hyperkaliämie, Flüssigkeitsretention			
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Stimmungsschwankungen, Depressionen, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit	Krämpfe		Aseptische Meningitis, Verschlechterung der Parkinson-Krankheit	
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen				
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Tinnitus, Hörstörungen		Schwerhörigkeit		
<b>Herzerkrankungen *)</b>		Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (Ödem, Dyspnoe)	Palpitationen			
<b>Gefäß-erkrankungen *)</b>					Vaskulitis	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				Lungenödem, Verschlimmerung von Asthma	Eosinophile Pneumonitis	
<b>Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts **)</b>	Oberbauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Obstipation	Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie	Gastrointestinale Ulzera, Blutungen und/oder Perforationen, Hämatemesis, Melaena, Verschlimmerung von Colitis		Sialadenitis, Pankreatitis	

Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			ulcerosa und Morbus Crohn			
<b>Leber- und Gallen-erkrankungen</b>			Erhöhte Leberenzymwerte, Gelbsucht	Toxische Hepatitis		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Pruritus, Hautausschläge, Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, Purpura, Ekchymose		Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Pseudoporphyrie	Verschlimmerung von Lichen ruber, Verschlimmerung von Erythema nodosum, Verschlimmerung von Lupus erythematoses disseminatus (SLE), toxische epidermale Nekrose, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixer Arzneimittelaußschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>				Myalgie, Muskelschwäche		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					Hämaturie, Nierenversagen, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, papilläre Nekrose	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Menstruationsstörung			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit	Durst			Pyrexie

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

\*) Im Zusammenhang mit der Behandlung mit einem NSAR wurde über Ödembildung, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz berichtet.

Informationen aus klinischen Studien sowie epidemiologischen Daten legen nahe, dass die Anwendung von Naproxen, insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitanwendung, mit einem leicht erhöhten Risiko für Thrombosen in den Arterien (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann.

\*\*) Magen-Darm-Trakt: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Es können Geschwüre, Perforationen und gastrointestinale Blutungen auftreten. Diese können

insbesondere für ältere Menschen mitunter lebensbedrohlich sein. Nach der Anwendung von Naproxen wurde über Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und eine Verschlimmerung von Koliitis oder Morbus Crohn berichtet. Seltener wurde eine Gastritis beobachtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzusegnen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

##### *Symptome im Zusammenhang mit einer Naproxen-Überdosierung*

Zu den Symptomen einer Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Magenbereich, Benommenheit, Schwindel, Orientierungslosigkeit, Durchfall, Magenblutungen, Krämpfe (selten), vorübergehende Veränderungen der Leberfunktionen, Hypothrombinämie, Nierenversagen, Apnoe und metabolische Azidose gehören.

##### *Symptome im Zusammenhang mit einer Sumatriptan-Überdosierung*

Dosen über 400 mg oral und 16 mg subkutan waren nicht mit anderen als den im Abschnitt 4.8 der Fachinformation genannten Nebenwirkungen verbunden.

#### Behandlung

##### *Behandlung im Zusammenhang mit einer Naproxen-Überdosierung*

Patienten sollten symptomatisch nach Bedarf behandelt werden. Dem Patienten sollte innerhalb einer Stunde Aktivkohle verabreicht werden, um die Resorption zu hemmen und den enterohepatischen Kreislauf zu unterbrechen.

Durch die Hämodialyse wird die Plasmakonzentration von Naproxen aufgrund der hohen Proteinbindung nicht gesenkt. Bei einem Patienten mit Nierenversagen, der Naproxen eingenommen hat, kann jedoch eine Hämodialyse dennoch sinnvoll sein. Eine Hämodialyse kann die Elimination des Hauptmetaboliten von Naproxen, 6-O-Demethylnaproxen, beschleunigen.

Um Magen-Darm-Komplikationen vorzubeugen, sollte die Gabe eines H<sub>2</sub>-Blockers oder Protonenpumpenhemmern in Betracht gezogen werden. Auf eine gute Urinausscheidung sollte geachtet werden. Die Nieren- und Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden. Je nach klinischem Zustand des Patienten können andere Maßnahmen angezeigt sein.

##### *Behandlung im Zusammenhang mit einer Sumatriptan-Überdosierung*

Wenn eine Überdosierung auftritt, sollte der Patient mindestens 10 Stunden lang überwacht und eine unterstützende Standardbehandlung nach Bedarf angewendet werden. Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss Hämodialyse oder Peritonealdialyse auf die Plasmakonzentrationen von Sumatriptan haben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Migränemittel, selektive Serotonin (5HT<sub>1</sub>)-Rezeptor-Agonisten, ATC-Code: N02CC51

### Wirkmechanismus

Sumanet ist eine Fixdosiskombination aus Sumatriptansuccinat und Naproxen-Natrium, die vermutlich jeweils durch pharmakologisch unterschiedliche Wirkmechanismen zur Linderung von Migräneschmerzen beitragen.

#### Sumatriptan

Es wurde gezeigt, dass Sumatriptan ein spezifischer und selektiver 5-Hydroxytryptamin-1D1 (5HT1D)-Rezeptor-Agonist ist, der keine Wirkung auf andere 5HT-Rezeptor-Subtypen (5HT<sub>2</sub>-5HT<sub>7</sub>) hat.

Der vaskuläre 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor kommt vorwiegend in kranialen Blutgefäßen vor und vermittelt die Vasokonstriktion. Bei Tieren verengt Sumatriptan selektiv den Kreislauf der Halsschlagader, verändert jedoch nicht den zerebralen Blutfluss. Der Karotisarterienkreislauf versorgt die extrakraniellen und intrakraniellen Gewebe wie die Hirnhäute mit Blut, und es wird angenommen, dass die Erweiterung und/oder Ödembildung in diesen Gefäßen der zugrunde liegende Mechanismus der Migräne beim Menschen ist.

Darüber hinaus deuten Hinweise aus Tierversuchen darauf hin, dass Sumatriptan die Aktivität des Trigeminusnervs hemmt. Beide Wirkungen (kraniale Vasokonstriktion und Hemmung der Aktivität des Trigeminusnervs) können zur Anti-Migräne-Wirkung von Sumatriptan beim Menschen beitragen.

#### Naproxen

Naproxen ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Mittel (NSAR) mit fiebersenkenden Eigenschaften, wie in klassischen Tierversuchssystemen nachgewiesen wurde. Naproxen zeigt seine entzündungshemmende Wirkung auch bei adrenalektomierten Tieren, was darauf hindeutet, dass seine Wirkung nicht über die Hypophyse-Nebennieren-Achse vermittelt wird.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Sumanet bei der Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Schlüsselstudien (Studie 1 und Studie 2) mit Placebo und jedem einzelnen Wirkstoff (Sumatriptan und Naproxen) als Vergleichsbehandlung nachgewiesen. Die an diesen beiden Studien teilnehmenden Probanden waren überwiegend weiblich (87 %) und weiß (88 %) und hatten ein Durchschnittsalter von 40 Jahren (Spanne: 18 bis 65 Jahre). Die Probanden wurden angewiesen, eine Migräne mit mäßigen bis starken Schmerzen mit 1 Tablette zu behandeln. Innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme war keine Notfallmedikation erlaubt. Zu den co-primären Endpunkten gehörte die Überlegenheit von Sumanet gegenüber Placebo 2 Stunden nach der Einnahme in Bezug auf die folgenden Endpunkte: Schmerzlinderung (keine oder leichten Schmerzen); Auftreten von Photophobie, Phonophobie und Übelkeit; und Überlegenheit von Sumanet gegenüber den einzelnen Komponenten (Sumatriptan und Naproxen) in Bezug auf anhaltende Schmerzfreiheit nach 24 Stunden. Die Probanden bewerteten ihre Kopfschmerzen und die damit verbundenen Symptome Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen 2 Stunden nach Einnahme einer Dosis des Studienmedikaments. Kopfschmerzlinderung wurde definiert als eine Verringerung der Kopfschmerzschwere von mäßigen oder starken Schmerzen auf leichte oder keine Schmerzen. Anhaltende Schmerzfreiheit wurde definiert als eine Verringerung der Kopfschmerzstärke von mäßigen oder starken Schmerzen auf keine Schmerzen 2 Stunden nach der Einnahme ohne erneutes Auftreten von leichten, mäßigen oder starken Schmerzen und ohne Verwendung von Notfallmedikamenten für 24 Stunden nach der Einnahme.

Die Ergebnisse der Studien 1 und 2 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In beiden Studien war der Prozentsatz der Patienten, die 2 Stunden nach der Behandlung eine Linderung der Kopfschmerzen erreichten, bei den Patienten, die Sumanet 85 mg/500 mg erhielten, signifikant größer (65 % und 57 %) als bei denen, die Placebo erhielten (28 % und 29 %). Darüber hinaus war der Prozentsatz der Patienten,

die bis 24 Stunden nach der Einnahme schmerzfrei blieben, signifikant höher bei Patienten, die eine Einzeldosis von Sumanet erhielten (25 % und 23 %), im Vergleich zu Patienten, die Placebo (8 % und 7 %) oder entweder Sumatriptan (16 % und 14 %) oder Naproxen (10 %) allein erhielten.

Tabelle 1. Prozentsatz der erwachsenen Patienten mit 2-stündiger Schmerzlinderung und anhaltender Schmerzfreiheit nach der Behandlung<sup>a</sup>

	Sumanet 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproxen-Natrium 500 mg	Placebo
<b>2-Stunden Schmerzlinderung</b>				
Studie 1	65% <sup>b</sup> n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Studie 2	57% <sup>b</sup> n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
<b>Anhaltende Schmerzfreiheit (2-24 Stunden)</b>				
Studie 1	25% <sup>c</sup> n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Studie 2	23% <sup>c</sup> n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

<sup>a</sup> P-Werte nur für vordefinierte Vergleiche angegeben

<sup>b</sup> P < 0,05 vs. Placebo und Sumatriptan 85 mg

<sup>c</sup> P < 0,01 vs. Placebo und Sumatriptan 85 mg und Naproxen-Natrium

Im Vergleich zu Placebo kam es 2 Stunden nach der Verabreichung von Sumanet zu einem geringeren Auftreten von migrauebedingten Symptomen wie Photophobie, Phonophobie und Übelkeit sowie zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit, dass in den 24 Stunden nach der ersten Dosis Notfallmedikamente eingesetzt werden mussten.

Sumanet war wirksamer als Placebo, unabhängig vom Vorhandensein einer Aura, der Dauer der Kopfschmerzen vor der Behandlung, dem Geschlecht, dem Alter oder dem Gewicht der Probanden oder der gleichzeitigen Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder gängigen Migräneprophylaktika (z. B. Betablocker, Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat von der Verpflichtung abgesehen, die Ergebnisse von Studien mit Sumanet in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zur Behandlung von Migränekopfschmerzen vorzulegen. Siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die vergleichenden klinischen Studien zur Wechselwirkung und Bioverfügbarkeit mit der Kombination von Sumatriptan und Naproxen zeigten, dass das Kombinationsprodukt Sumanet im Vergleich zur Verabreichung der Wirkstoffe als Einzelkomponenten keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtbioverfügbarkeit von Sumatriptan und Naproxen hatte. In einer Crossover-Studie mit 16 Probanden war die Pharmakokinetik beider Komponenten, die als Sumanet verabreicht wurden, während eines Migräneanfalls und während einer migrauefreien Zeit ähnlich.

### *Sumatriptan*

Sumatriptansuccinat hat, wenn es als Sumanet verabreicht wird, eine mittlere Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von ca. 40 ng/ml bei Verabreichung während Migräne. Die mittlere  $T_{max}$  von Sumatriptansuccinat betrug bei Gabe von Sumanet 1,5 Stunden (Bereich: 0,5 bis 4,0 Stunden).

Naproxen hatte nach der Verabreichung von Sumanet keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sumatriptan. Die Exposition (AUC) von Sumatriptan nach der Verabreichung von Sumanet ist proportional zur Sumatriptan-Dosis. Die  $C_{max}$  ist um 17 % höher als bei alleiniger Gabe von Sumatriptan 85 mg bei gesunden Probanden.

Nach zwei Dosen im Abstand von 2 Stunden kommt es im Vergleich zu einer Einzeldosis Sumanet zu einem 1,6-fachen Anstieg der  $C_{max}$  von Sumatriptan und einem dosisproportionalen Anstieg der AUC.

Die Bioverfügbarkeit von Sumatriptansuccinat beträgt etwa 14 %, was hauptsächlich auf den präsystemischen (First-Pass-)Metabolismus und teilweise auf eine unvollständige Resorption zurückzuführen ist.

#### *Naproxen*

Nach der Verabreichung von Sumanet verzögert sich die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration von Naproxen und die  $C_{max}$  ist 25 % niedriger im Vergleich zur alleinigen Gabe von Naproxen an gesunde Probanden. Naproxen-Natrium hat, wenn es als Sumanet verabreicht wird, eine  $C_{max}$  von ca. 50 µg/ml und eine mittlere  $T_{max}$  von 6 Stunden (Bereich: 3 bis 16 Stunden) während der Migräne, was laut Literatur etwa 3 bis 5,5 Stunden später ist als die Verabreichung einer Einzeldosis von Naproxen. Dies ist höchstwahrscheinlich auf eine durch Sumatriptan verursachte Verzögerung der Magenentleerung zurückzuführen.

Die Exposition (AUC) von Naproxen nach der Verabreichung von Sumanet ist proportional zur Naproxen-Dosis.

Es kommt zu einem 1,5-fachen Anstieg der  $C_{max}$  von Naproxen und einem 1,6-fachen Anstieg der AUC nach zwei Dosen im Abstand von 2 Stunden im Vergleich zu einer Einzeldosis Sumanet.

Naproxen-Natrium wird schnell aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert und weist eine In-vivo-Bioverfügbarkeit von 95 % auf.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Nahrungsmitteln*

Nahrungsmittel hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Sumatriptansuccinat oder Naproxen-Natrium, verabreicht als Sumanet, verzögerten jedoch die  $T_{max}$  von Sumatriptansuccinat leicht um etwa 0,6 Stunden. Diese Daten deuten darauf hin, dass Sumanet unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden kann.

#### Verteilung

#### *Sumatriptan*

Die Plasmaproteinbindung von Sumatriptan ist gering (14–21 %) und das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 170 Liter.

#### *Naproxen*

Die Proteinbindung von Naproxen beträgt in normalen Dosen mehr als 99 %.

#### Biotransformation

#### *Sumatriptan*

Sumatriptan wird primär durch Monoaminoxidase A metabolisiert. Der Hauptmetabolit von Sumatriptan, das Indolessigsäure-Analogon, wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wo es als freie Säure und als Glucuronid-Konjugat vorliegt. Es verfügt über keine 5HT<sub>1</sub>- oder 5HT<sub>2</sub>-Aktivität. Nebenmetaboliten wurden nicht identifiziert.

#### *Naproxen*

30 % des Naproxens werden in der Leber (CYP450-Isoenzyme 1A2, 2C8 und 2C9) in pharmakologisch inaktives 6-O-Demethylnaproxen umgewandelt. Sowohl Naproxen als auch 6-O-Demethylnaproxen werden weiter zu ihren jeweiligen Glucuronid- oder Sulfat-konjugierten Metaboliten metabolisiert.

## Elimination

### *Sumatriptan*

Die Eliminationshalbwertszeit von Sumatriptan beträgt etwa 2 Stunden. Die mittlere Gesamtplasmaclearance beträgt etwa 1160 ml/min und die mittlere renale Clearance etwa 260 ml/min. Die nicht-renale Clearance macht etwa 80 % der Gesamtclearance aus, was darauf hindeutet, dass Sumatriptan hauptsächlich durch oxidativen Metabolismus ausgeschieden wird, der durch Monoaminoxidase A vermittelt wird.

### *Naproxen*

Mit steigender Dosierung erfolgt die Urinausscheidung von Naproxen schneller, als es aufgrund linearer Prozesse zu erwarten wäre. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 11–15 Stunden. Ungefähr 95 % der verabreichten Dosis werden mit dem Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form von Naproxen, 6-O-Desmethylnaproxen oder deren Konjugate.

## Besondere Patientengruppen

### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Es wurden keine formellen klinischen Pharmakologiestudien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Sumanet bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

### *Sumatriptan*

Sumatriptan wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Allerdings macht die nicht-renale Clearance etwa 80 % der Gesamtclearance aus. Sumatriptan muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

### *Naproxen*

Die Pharmakokinetik von Naproxen bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion zeigt keinen Unterschied in der Halbwertszeit, keine Hinweise auf eine Naproxen-Akkumulation oder eine verminderte Proteinbindung. Da Naproxen jedoch zu Konjugaten metabolisiert wird, die hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, besteht die Möglichkeit, dass sich Naproxen-Metaboliten bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ansammeln. Dies ist jedoch bei der für Sumanet vorgeschlagenen episodischen Behandlung weniger wahrscheinlich. Bei der Anwendung von Sumanet bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist jedoch Vorsicht geboten. Sumanet ist für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es wurden keine formellen klinischen Pharmakologiestudien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Sumanet bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

### *Sumatriptan*

Die Bioverfügbarkeit von Sumatriptan nach oraler Verabreichung kann bei Patienten mit Lebererkrankungen deutlich erhöht sein. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung hatten im Vergleich zu gesunden Probanden einen Anstieg der AUC und C<sub>max</sub> um etwa 80 %. Das pharmakokinetische Profil von Sumatriptan bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) zeigte, dass diese Patienten nach einer oralen Dosis von 50 mg viel höhere Sumatriptan-Plasmakonzentrationen aufweisen als gesunde Probanden. Da Sumanet 85 mg Sumatriptan enthält, wird die Anwendung bei Patienten mit leichter bis hin zu mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Sumanet ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Naproxen*

Naproxen ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder aktiver Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Ältere Patienten

Es wurde keine formelle klinische Pharmakologiestudie zur Bewertung der Pharmakokinetik von

Sumanet bei älteren Menschen durchgeführt.

#### *Sumatriptan*

Die Pharmakokinetik von Sumatriptan scheint bei älteren Menschen nicht verändert zu sein. Die Anwendung bei älteren Patienten wird jedoch aufgrund des wahrscheinlichen Vorliegens einer Begleiterkrankung, einer verminderten Leberfunktion und kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht empfohlen.

#### *Naproxen*

Studien weisen darauf hin, dass, obwohl die Plasmakonzentration von Naproxen unverändert ist, der ungebundene Naproxenanteil im Plasma bei älteren Patienten erhöht ist. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht klar, es ist jedoch möglich, dass die Zunahme der freien Naproxen-Konzentration mit einer Zunahme der Nebenwirkungsrate pro verabreicherter Dosis bei einigen älteren Patienten im Zusammenhang stehen könnte

#### *Ethnische Herkunft*

Der Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Sumanet wurde nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurden orale Toxikologiestudien mit wiederholter Gabe an Mäusen über einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen durchgeführt. Die Toxizität von Sumatriptan/Naproxen nach wiederholter oraler Verabreichung an Mäuse war charakteristisch für die bekannte Toxizität von Naproxen (betrifft Magen-Darm-Trakt und Nieren); die Art der aufgetretenen Toxizität wurde durch die kombinierte Verabreichung mit Sumatriptan nicht verändert. Im Allgemeinen reagierten weibliche Tiere empfindlicher auf eine ähnliche Naproxen-Dosis als männliche. Dies hängt möglicherweise mit Unterschieden in der Exposition ( $C_{max}$ ) zusammen, die bei weiblichen Tieren im Allgemeinen größer (ca. 1,5-fach) war als bei männlichen bei einer ähnlichen Dosis. Todesfälle traten bei Dosen von  $\geq 100$  mg/kg/Tag Naproxen bei männlichen Mäusen und  $\geq 50$  mg/kg/Tag bei weiblichen Mäusen auf, wenn sie allein oder in Kombination mit Sumatriptan verabreicht wurden.

Die primären Toxizitäten traten im Magen und in den Nieren auf. Im Magen befanden sich die Veränderungen hauptsächlich im Pylorusbereich des Drüsenmagens (der sich bei weiblichen Tieren bis zum Zwölffingerdarm und Jejunum erstreckte) und waren bei Tieren, denen hochdosiertes Naproxen allein oder in Kombination mit Sumatriptan verabreicht wurde, durch Erosionen und Ulzera gekennzeichnet, die mit Entzündungen und Drüsenhyperplasie einhergingen. In den Nieren wurde eine Erweiterung der kortikalen Tubuli als primäre Toxizität identifiziert (nach Gabe von Naproxen allein oder in Kombination mit Sumatriptan). Der NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) betrug 100/30 mg/kg/Tag Sumatriptan/Naproxen nach 13 Wochen täglicher wiederholter oraler Verabreichung an männliche und weibliche Mäuse. Die mittlere Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Mäusen gegenüber Sumatriptan beim NOAEL war 30–38-fach höher als die Exposition des Menschen gegenüber Sumatriptan und 0,8–1,4-fach höher als die Exposition gegenüber Naproxen nach einer oralen Einzeldosis einer Sumanet-Tablette.

#### Genotoxizität

Sumatriptan und Naproxen, einzeln und in Kombination getestet, waren in einem bakteriellen *In-vitro*-Reverse-Mutation-Assay und in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Assay an Mäusen negativ. Die Kombination von Sumatriptan und Naproxen war in einem *In-vitro*-Maus-Lymphom-tk-Test mit und ohne metabolische Aktivierung negativ. Naproxen allein und in Kombination mit Sumatriptan war in einem *In-vitro*-Klastogenitätstest in Säugetierzellen mit und ohne metabolische Aktivierung positiv, während Sumatriptan allein in diesen Tests negativ war. Chromosomenaberrationen wurden in peripheren Blutlymphozyten nach 7-tägiger zweimal täglicher Gabe einer Kombination aus Sumatriptan und Naproxen bei menschlichen Probanden nicht induziert.

#### Kanzerogenität

Mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Das krebserzeugende Potenzial von Sumatriptan wurde in oralen Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten untersucht. Es gab keine Hinweise auf eine Zunahme von Tumoren bei beiden Tierarten im Zusammenhang mit der Verabreichung von Sumatriptan. Das krebserzeugende Potenzial von Naproxen wurde in zwei oralen Karzinogenitätsstudien an Ratten untersucht. In keiner der beiden Studien wurden Hinweise auf Tumorigenität gefunden.

#### Fertilität

Die Wirkung der Sumatriptan/Naproxen-Kombination auf die Fertilität bei Tieren wurde nicht untersucht.

In einer Studie, in der männlichen und weiblichen Ratten täglich vor und während der Paarungszeit orales Sumatriptan verabreicht wurde, kam es bei Tieren, die mit 50 und 500 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu einer behandlungsbedingten Abnahme der Fruchtbarkeit als Folge einer Abnahme der Paarung. Die höchste Dosis ohne Wirkung (NOEL) für diesen Befund betrug 5 mg/kg/Tag oder etwa die Hälfte der oralen Dosis von 100 mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis. In einer ähnlichen Studie mit subkutan verabreichtem Sumatriptan gab es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei Dosen bis zu 60 mg/kg/Tag, der getesteten Höchstdosis, was etwa dem Sechsfachen der oralen Dosis von 100 mg pro mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis entspricht. Die orale Verabreichung einer maximal verträglichen Dosis Naproxen an männliche und weibliche Ratten vor und während der Paarung hatte keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Fortpflanzungsleistung. Die Steady-State-AUC von Naproxen wurde auf etwa das 0,6-Fache der menschlichen Naproxen-Exposition nach einer einzelnen Sumanet-Tablette geschätzt.

#### Entwicklungstoxizität

Die Entwicklungstoxizitätsstudie (embryo-föetal) mit der Sumatriptan/Naproxen-Kombination wurde nur an Kaninchen durchgeführt.

Die orale Behandlung trächtiger Kaninchen mit Naproxen und Sumatriptan/Naproxen führte zu maternaler Toxizität, einer Verringerung des fötalen Gewichts und einem Anstieg der Gesamt- und Frühresorptionen sowie zum Tod des Fötus. Die maternale Toxizität äußerte sich in einer verringerten Körpergewichtszunahme oder einem Körpergewichtsverlust während der Behandlungsperioden und einer Verringerung des Futterverbrauchs. Das Gewicht (Wachstum) des Fötus war bei allen der Mutter verabreichten Dosen signifikant verringert. In allen Dosierungsgruppen kam es zu einem Anstieg der mittleren Anzahl der Gesamtresorptionen pro Wurf und der frühen Resorptionen pro Wurf sowie der resorbierten Leibesfrüchte pro Wurf. In den behandelten Gruppen traten etwas höhere Inzidenzen von drei Arten von Fehlbildungen auf: verschmolzene Schwanzwirbel, isolierter interventrikulärer Septumdefekt und persistierender Truncus arteriosus mit sekundärem interventrikulärem Septumdefekt. Der NOAEL wurde in dieser Studie nicht identifiziert und die niedrigste bewertete Kombinationsdosis war mit einer Naproxen-Exposition (AUC) bei Muttertieren verbunden, die kleiner oder gleich der Exposition beim Menschen nach einer einzelnen Sumanet-Tablette war.

In früheren Studien war die orale Behandlung trächtiger Ratten mit Sumatriptan während der Organogenese mit einer erhöhten Inzidenz von Anomalien der zervikothorakalen Gefäße und der Nabelblutgefäße, embryonaler/fötaler Toxizität, einer erhöhten Inzidenz eines Missbildungssyndroms und einer verringerten Überlebensrate der Jungtiere verbunden. Die höchste Dosis ohne Wirkung betrug etwa 60 mg/kg/Tag, was etwa dem Sechsfachen der empfohlenen maximalen oralen Einzeldosis von 100 mg pro mg/m<sup>2</sup> beim Menschen entspricht. Die orale Behandlung trächtiger Ratten mit Naproxen (25 mg/kg/Tag) während der Organogenese war mit einer verringerten Anzahl lebender Föten, einem erhöhten Verlust vor und nach der Implantation und einem erhöhten Auftreten von zervikalen Rippen als Folge einer erheblichen maternalen Toxizität verbunden. Die Exposition der trächtigen Muttertiere gegenüber Naproxen im Steady State betrug das 0,6 bis 0,8-Fache der menschlichen Exposition gegenüber Naproxen nach einer einzigen Sumanet-Tablette. Die fetalen Naproxen-Plasmakonzentrationen betrugen etwa das 0,6-Fache der mütterlichen Konzentrationen.

#### Peri- und postnatale Reproduktionstoxizität

Es wurden keine pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudien mit der Kombination aus Sumatriptan und Naproxen durchgeführt.

Die orale Behandlung von Ratten mit Sumatriptan während der späten Trächtigkeit und während der gesamten Laktation war mit einer Verringerung der Überlebensrate der Jungtiere verbunden. Die höchste Dosis ohne Wirkung (NOEL) für diesen Befund betrug 100 mg/kg/Tag, etwa das Zehnfache der empfohlenen maximalen oralen Einzeldosis für den Menschen von 100 mg auf mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die orale Behandlung von Ratten mit Naproxen während der Trächtigkeit und Laktation war mit verminderter F<sub>1</sub>-Lebensfähigkeit und Körpergewicht, verzögerter Reifung und einer etwas geringeren F<sub>2</sub>-Lebendwurfgröße verbunden. Die Naproxen-Steady-State-AUC für F<sub>0</sub>-Muttertiere wurde in dieser Studie auf etwa das 0,6–0,8-Fache der menschlichen Naproxen-Exposition nach einer einzelnen Sumanet-Tablette geschätzt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crocarmellose-Natrium  
Natriumhydrogencarbonat  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Talkum

#### Überzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Indigokarmin-Aluminiumlack (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Behältnis: 3 Jahre

Blisterpackung: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Behältnis mit kindersicherem Polypropylen (PP)-Schraubverschluss: 9 Tabletten  
Jedes Behältnis enthält ein Silikagel-Trocknungsmittel und eine PET-Spule.

PVC/Al/OPA/Al Blisterpackungen: 3 und 9 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finnland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 142090

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.03.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

04/2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig