

20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nomigrin, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32363

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nomigrin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 119 mg sumatriptansuccinat, svarende til 85 mg sumatriptan, og 500 mg naproxiumnatrium, svarende til 457 mg naproxen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 60 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Kapselformet, mellemblå, filmovertrukket tablet med længde, bredde og tykkelse på 19 mm×10 mm×7 mm og præget *"85/500"* på den ene side og uden prægning på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nomigrin er indiceret til akut behandling af hovedpinefasen af migræneanfald med eller uden aura hos voksne patienter, hvor behandling med monoterapi har været utilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Nomigrin er indiceret til akut behandling af migræne og bør ikke anvendes profylaktisk. Den anbefalede dosis af sumatriptan/naproxen bør ikke overskrides.

Det tilrådes, at sumatriptan/naproxen gives så snart som muligt efter migrænehovedpinens opståen, men det er lige effektivt uanset hvilken fase af anfaldet, det administreres.

Den anbefalede dosis for voksne er en tablet sumatriptan/naproxen 85 mg/500 mg.

Hvis patienten ikke responderer på den første dosis af sumatriptan/naproxen, bør der ikke tages endnu en dosis til samme anfald.

Hvis patienten har responderet på den første dosis men symptomerne genopstår, kan en yderligere dosis gives, forudsat at der er et minimumsinterval på 2 timer mellem de 2 doser.

Den maksimale anbefalede dosis i en 24-timers periode er 2 tabletter, taget med mindst 2 timers mellemrum.

Sikkerheden ved at behandle i gennemsnit 5 migræneanfald i en 30-dages periode er ikke klarlagt.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af sumatriptan/naproxen hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

*Ældre (over 65 år)*

Sumatriptan/naproxen er ikke blevet undersøgt hos geriatriske patienter, og dets anvendelse i denne population anbefales ikke. Ældre patienter er mere tilbøjelig til at have aldersrelateret nedsat lever- og nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af nedsat leverfunktion på sumatriptan/naproxens farmakokinetik er ikke klarlagt. Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret til patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion (Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3). Sumatriptan/naproxen anbefales ikke til patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Hvis der er behov for at anvende sumatriptan/naproxen til patienter med let nedsat leverfunktion, bør der kun anvendes én dosis inden for en 24-timers periode, og patienten bør overvåges under behandlingen.

*Nedsat nyrefunktion*

Virkningen af nedsat nyrefunktion på sumatriptan/naproxens farmakokinetik er ikke klarlagt. Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret til patienter med GFR mindre end 30 ml/min/1,73 m2 (se pkt. 4.3) Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, bør der kun anvendes én dosis inden for en 24-timers periode og nyrefunktionen bør overvåges under behandlingen.

Administration

Til oral administration.

Nomigrin tabletter skal synkes hele med vand. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges, da dette kan påvirke den optimerede hastighed af lægemiddelabsorptionen.

Nomigrin kan administreres med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret til patienter med

* svært hjertesvigt, tidligere myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertelidelse, koronar vasospasme (Prinzmetal's angina), perifer vaskulær lidelse, eller symptomer eller tegn på iskæmisk hjertelidelse
* tidligere iskæmisk apopleksi eller transitorisk iskæmisk attak (TIA), da disse patienter har en øget risiko for iskæmisk apopleksi
* tidligere vist overfølsomhedsreaktioner (f.eks. næsepolypper, astma, rhinitis, angioødem eller nældefeber), som reaktion på ibuprofen, aspirin eller andre non-steroidt antiinflammatoriske/analgetiske lægemidler (NSAID'er). Disse reaktioner kan potentielt være dødelige. Der er blevet rapporteret om alvorlige anafylaktisk-lignende reaktioner på naproxen hos disse patienter
* tidligere øvre-gastrointestinal blødning eller perforation, relateret til tidligere NSAID-behandling
* aktiv akut mavesår eller gastrointestinal blødning eller tilbagevendende episoder (to eller flere tydelige episoder med påvist sår eller blødning)
* moderat og svær hypertension og let ukontrolleret hypertension
* svær nedsat nyrefunktion (glomerulære filtrationsrate, GFR < 30 ml/min/1,73 m2)
* moderat og svær nedsat leverfunktion

Sumatriptan/naproxen må ikke bruges

* sammen med ergotamin eller derivater af ergotamin (inklusive methysergid) eller enhver triptan/5-hydroxytryptamin1-(5-HT1) receptoragonist
* sammen med reversible (f.eks. moclobemid) eller irreversible (f.eks. selegilin) monoaminooxidasehæmmere-MAO-hæmmere (se pkt. 4.5)
* inden for 2 uger efter seponering af behandlingen med MAO-hæmmere (se pkt. 4.5)
* i sidste trimester af graviditeten (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sumatriptan/naproxen bør kun anvendes ved klar migrænediagnose.

Sumatriptan/naproxen er ikke indiceret til anvendelse ved behandling af hemiplegisk-, basilaris- eller oftalmoplegisk migræne.

Inden behandling med sumatriptan/naproxen skal man sørge for at udelukke potentielt alvorlige neurologiske tilstande (f.eks. apopleksi, TIA), hvis patienten har atypiske symptomer, eller hvis de ikke har modtaget en passende diagnose til brug af sumatriptan.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i den korteste periode, som er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og gastrointestinale og kardiovaskulære risici forneden). Patienter, der er langtidsbehandlet med NSAID'er, bør gennemgå regelmæssigt lægetilsyn for at overvåge for bivirkninger. Ifølge International Headache Society (IHS), prædisponerer regelmæssig indtagelse af akutte eller symptomatiske migrænelægemidler i mere end 9 dage om måneden og i mere end 3 måneder for medicinoverforbrugshovedpine (MOH). Det forsvinder normalt, men ikke altid, efter overforbruget er stoppet.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulær virkninger

*Sumatriptan*

Sumatriptan, indholdsstof i Nomigrin, kan forårsage koronararterie vasospasme.

Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret til patienter med ukontrolleret hypertension, iskæmisk hjertelidelse, hjertearytmi, og til dem med tidligere myokardieinfarkt (se pkt. 4.3). Sumatriptan/naproxen anbefales ikke til patienter med familiære- eller risikofaktorer prædiktiv for koronararteriesygdom.

Sumatriptan kan være forbundet med forbigående symptomer, herunder brystsmerter og trykken, som kan være intense og involvere halsen (se pkt. 4.8). Hvor sådanne symptomer menes at indikere iskæmisk hjertelidelse, bør der ikke gives yderligere doser af sumatriptan, og en passende evaluering bør udføres.

Sumatriptan bør ikke anvendes til patienter med risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, inklusive de patienter, der er storrygere eller brugere af nikotinsubstitutionsbehandlinger, uden forudgående kardiovaskulær evaluering (se pkt. 4.3). Der bør tages særligt hensyn til postmenopausale kvinder og mænd over 40 år med disse risikofaktorer. Disse evalueringer identificerer dog muligvis ikke alle patienter, der har hjertesygdom, og i meget sjældne tilfælde er der opstået alvorlige hjertehændelser hos patienter uden underliggende kardiovaskulær sygdom.

Sumatriptan bør administreres med forsigtighed til patienter med let kontrolleret hypertension, da forbigående stigninger i blodtryk og øget perifer vaskulær modstand er blevet observeret hos en lille del af patienterne (se pkt. 4.3).

*Naproxen*

Naproxiumnatrium, indholdsstof i Nomigrin, er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). Brugen af nogle NSAID'er er associeret med en øget incidens af kardiovaskulære bivirkninger (såsom, myokardieinfarkt, slagtilfælde eller trombotiske hændelser), som kan være dødelige. Risikoen kan øge med behandlingsvarigheden. Patienter med kardiovaskulære sygdom eller risikofaktorer for kardiovaskulære sygdom kan have større risiko.

Brugen af NSAID'er, såsom naproxiumnatrium, som er et indholdsstof i Nomigrin, kan fremme natriumretention på en dosisafhængig måde, via en nyremekanisme, som kan resultere i et øget blodtryk og/eller forværring af kongestiv hjerteinsufficiens.

Information fra kliniske studier og epidemiologiske data indikerer, at brugen af NSAID'er (specielt ved høje doser og ved langtidsbrug) kan være associeret med en let øget risiko for tromboser i arterierne (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Epidemiologiske studier indikerer at naproxen ved lave doser (1.000 mg pr. dag) kan være associeret med en lavere risiko; en vis risiko kan ikke udelukkes.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, etableret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom, skal kun behandles med naproxen efter en nøje evaluering. Den samme nøje evaluering skal også foretages før langtidsbehandling initieres hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære sygdom (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation

*Naproxen*

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, ulceration og perforation, som kan være dødelige, ved brug af alle NSAID'er, som er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser, tidligere forekomst af ulceration, især med samtidig blødning og perforation (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den laveste mulige dosis. Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter, samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.5).

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase. Forsigtighed er nødvendig hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere og produkter, som modvirker trombocytaggregation, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter, der får naproxen, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3). Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID'er kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Serotonin syndrom

*Sumatriptan*

Der er rapporteret sjældne tilfælde af serotonin syndrom efter markedsføring (herunder ændret mental status, autonomisk uligevægt og neuromuskulære abnormaliteter) set efter samtidig brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) og sumatriptan (se pkt. 4.5). Serotonin syndrom er rapporteret efter samtidig behandling med triptaner og serotonin noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er). Hvis samtidig behandling med sumatriptan og SSRI/SNRI er klinisk begrundet, tilrådes passende observation af patienten (se pkt. 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger

*Naproxen*

Exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har været indberettet efter markedsføring i forbindelse med behandling med naproxen (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Nomigrin straks seponeres. Hvis patienten har udviklet SJS, eller TEN eller DRESS ved brug af Nomigrin, må behandling med Nomigrin ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Hudreaktioner

*Naproxen*

Alvorlige hudreaktioner, hvor af nogle kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID'er, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med naproxen bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Hæmatologiske reaktioner

*Naproxen*

Naproxen reducerer blodpladeaggregationen og forlænger blødningstiden. Patienter, som har koagulationsforstyrrelser eller er i behandling med lægemidler som påvirker hæmostase, bør observeres nøje, hvis lægemidler indeholdende naproxen administreres til dem (se pkt. 4.5).

Krampeanfald

*Sumatriptan*

Sumatriptan bør administreres med forsigtighed hos patienter, der har haft krampeanfald eller andre risikofaktorer, som sænker krampetærsklen, da krampeanfald er blevet rapporteret i forbindelse med sumatriptan (se pkt. 4.8).

Overfølsomhedsreaktioner

*Sumatriptan*

Hos patienter med kendt overfølsomhed over for sulfonamider kan udvise en allergisk reaktion efter administration af sumatriptan. Reaktioner kan variere fra kutan overfølsomhed til anafylaksi. Dokumentation for krydsallergi er begrænset, men forsigtighed tilrådes før administration hos disse patienter.

*Naproxen*

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos modtagelige patienter. Der kan forekomme anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner hos patienter med eller uden tidligere overfølsomhed over for acetylsalicylsyre, andre NSAID'er eller præparater, som indeholder naproxen. Reaktionerne kan også forekomme hos personer, der har eller tidligere har haft angioødem, bronchospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rhinitis og næsepolypper. Overfølsomhedsreaktioner, som anafylaksi, kan være dødelig.

Nyrepåvirkninger

*Naproxen*

Dehydrering under brug af et antiinflammatorisk analgetika (dvs. NSAID) øger risikoen for akut nyresvigt, hvorfor patientens eventuelle dehydrering bør korrigeres, inden behandling med naproxen initieres. Behandlingen med naproxen bør initieres med forsigtighed hos patienter med betydelig dehydrering i anamnesen. Som for alle antiinflammatorisk analgetika, har længerevarende administration af naproxen medført renal papilnekrose og andre patologiske forandringer i nyrerne.

Administration af NSAID kan medføre en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandin, og fremkalde nyresvigt. Patienter med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, dysfunktion af leveren og patienter, der tager diuretika,ACE-hæmmere, angiotensin II receptor antagonister og ældre har størst risiko for disse reaktioner. Nyrefunktionen bør også overvåges hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Der har været rapporter om nedsat nyrefunktion, nyresvigt, akut interstitiel nefritis, hæmaturi, proteinuri, renal papillær nekrose og lejlighedsvis nefrotisk syndrom forbundet med naproxen.

Respiratoriske lidelser

*Naproxen*

Forsigtighed er påkrævet hvis det administreres til patienter, som lider af eller tidligere har haft bronkial astma eller overfølsomhedssygdom, da NSAID'er er blevet rapporteret at udløse bronchospasme hos disse patienter.

Ældre

*Naproxen*

Ældre og/eller svækkede patienter oplever oftere bivirkninger ved NSAID'er, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatalt (se pkt. 4.2). Langtidsbrug af NSAID'er anbefales ikke hos disse patienter. I tilfælde, hvor langtidsbehandling kræves, skal patienterne evalueres jævnligt.

Anvendelse hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

*Naproxen*

Som med andre NSAID'er, kan forhøjelser af en eller flere leverfunktionsprøver forekomme. Leverabnormiteter kan være resultatet af overfølsomhed snarere end direkte toksicitet. Alvorlige leverreaktioner, herunder gulsot og hepatitis (nogle tilfælde af hepatitis har været dødelige) er blevet rapporteret med dette lægemiddel som med andre NSAID'er. Krydsreaktivitet er blevet rapporteret.

Hos patienter med nyreinsufficiens skal naproxen administreres med ekstrem forsigtighed, især hvis det drejer sig om en langtidsbehandling. Det skal også sikres, at patienten har en tilstrækkelig diurese.

I tilfælde af nedsat renal perfusion anbefales det at monitorere nyrefunktionen før og under behandlingen med naproxen.

*Sumatriptan*

Sumatriptan bør administreres med forsigtighed hos patienter med lidelser, der kan medføre væsentlig påvirkning af absorption, metabolisme eller udskillelse af lægemidlet, f.eks. nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A eller B, se pkt. 4.2 og 5.2) eller nedsat nyrefunktion.

Kombination med andre NSAID'er

*Naproxen*

Samtidig brug af naproxen og andre NSAID'er , herunder selektive COX-2-hæmmere, bør undgås,grundet den kumulative risici for at inducere alvorlige NSAID-relaterede bivirkninger.

Påvirkninger af synet

*Naproxen*

I sjældne tilfælde er der indberettet okulære abnormiteter (se pkt. 4.8) hos patienter, der bruger NSAID'er , herunder naproxen, selv om der ikke kunne påvises en årsagssammenhæng. Hvis der opstår synsforstyrrelser hos patienter i behandling med naproxen, bør de få foretaget en oftalmologisk undersøgelse.

Andre advarsler

*Sumatriptan*

Bivirkninger kan være hyppigere ved samtidig brug af triptaner og produkter indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*).

*Naproxen*

Naproxens antipyretiske- og antiinflammatoriske virkning kan reducere feber og betændelse og derved mindske deres anvendelighed som diagnostiske tegn.

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpinen blive værre. Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpine-behandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine (MOH) bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af hovedpinemedicin.

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandede bindevævssygdomme kan der være en øget risiko for aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

Hos nogle få patienter er der rapporteret om milde perifere ødemer.

Der er ikke observeret natriumretention i metaboliske studier, men det kan ikke udelukkes, at visse patienter med (formodentlig) abnorme hjertefunktioner har større risiko for at vise dette bivirkningssymptom.

Hvis huden bliver sart, hvis der opstår blærer eller andre symptomer, der tyder på pseudoporfyri, skal behandlingen seponeres, og patienten skal overvåges nøje.

I særlige tilfælde kan skoldkopper forårsage alvorlige infektiøse komplikationer i hud og blødt væv. Den dag i dag kan den bidragende rolle af NSAID'er i forstærkningen af disse infektioner ikke udelukkes. Det anbefales derfor at undgå brugen af naproxen i tilfælde af skoldkopper.

*Ældre patienter*

Forsigtighed anbefales når høje doser af naproxen administreres til ældre patienter, da der er indikationer på, at mængden af ikke-proteinbundet naproxen stiger hos disse patienter. Ældre oplever oftere bivirkninger ved NSAID'er, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være dødelig (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 60 mg natrium pr. tablet svarende til 3 % af den WHO anbefalede, maksimale, daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Nomigrin og andre lægemidler. Interaktioner med Nomigrin forventes at reflektere de enkelte indholdsstoffer.

Ergotamin og triptaner/5-HT1-receptoragonister

*Sumatriptan*

Ergotaminholdige præparater er blevet rapporteret at forårsage langvarige vasospastiske reaktioner. Fordi der er et teoretiske grundlag for, at disse virkninger er additive, er ergotamindholdige eller af typen ergotamin-lægemidler (såsom dihydroergotamin eller methysergid) kontraindiceret inden for 24 timer efter administration af sumatriptan/naproxen (se pkt. 4.3).

Administrationen af sumatriptan/naproxen med andre 5-HT1-agonister er ikke blevet klarlagt hos migrænepatienter. Fordi en øget risiko for koronar vasospasme er en teoretisk mulighed ved samtidig administration af 5-HT1-agonister, er brugen af disse lægemidler inden for 24 timer efter hinanden kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Monoaminoxidasehæmmer

*Sumatriptan*

I studier, udført på et begrænset antal patienter, reducerede MAO-hæmmere sumatriptansuccinat udskillelsen, hvilket signifikant øgede den systemiske eksponering. Derfor er behandling med sumatriptan/naproxen kontraindiceret hos patienter, der får MAO-hæmmere og inden for 2 uger efter seponering af behandling med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere

*Sumatriptan*

Der er rapporteret sjældne tilfælde af serotoninsyndrom efter markedsføring (herunder ændret mental status, autonomisk uligevægt og neuromuskulære abnormaliteter) set efter brug af SSRI'er og sumatriptan. Serotoninsyndrom er også blevet rapporteret efter samtidig behandling med triptaner og SNRI'er (se pkt. 4.4).

*Naproxen*

Der er en øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4) når SSRI kombineres med NSAID'er.

Antikoagulantia

*Naproxen*

Det anses for farligt at tage NSAID'er i kombination med antikoagulantia såsom warfarin eller heparin, medmindre det er under direkte lægetilsyn, da NSAID'er kan forstærke virkningen af antikoagulantia (se pkt. 4.4).

Methotrexat

*Naproxen*

Der skal udvises forsigtighed når methotrexat gives samtidig, grundet muligheden for at methotrexats toksicitet kan forøges, da naproxen, som med andre NSAID'er, er blevet rapporteret at reducere den tubulære sekretion af methotrexat i en dyremodel.

Hjerteglykosider

*Naproxen*

Når NSAID'er administreres samtidig med hjerteglykosider, såsom digoxin, kan hjerteglykosidplasmaniveauerne øges. Øget overvågning og dosisjustering af digitalis glykosider, kan være nødvendigt under og efter samtidig NSAID-behandling.

Lithium

*Sumatriptan*

Samtidig brug af sumatriptan og lithium kan øge risikoen for serotoninsyndrom.

*Naproxen*

Overvågning af lithium-plasmakoncentrationer tilrådes, når NSAID seponeres eller initieres, da øgede koncentrationer af lithium kan forekomme.

Ciclosporin

*Naproxen*

Ligesom med alle andre NSAID'er bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af ciclosporin grundet den øgede risiko for nefrotoksicitet.

Tacrolimus

*Naproxen*

Der er en mulig risiko for nefrotoksicitet, når NSAID'er gives sammen med tacrolimus.

Acetylsalicylsyre

*Naproxen*

Kliniske farmakodynamiske data indikerer, at samtidig brug af naproxen i mere end én dag i træk kan hæmme virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på blodplade-aktiviteten, og denne hæmning kan fortsætte i op til flere dage efter seponering af naproxen-behandlingen. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke kendt.

Trombocythæmmende midler

*Naproxen*

Der er en øget risiko for gastrointestinal bødning (se pkt. 4.4), når trombocythæmmende midler kombineres med NSAID'er.

Eksperimentelle studier har vist, at clopidogrel øger naproxen-induceret gastrointestinal blødning. Dette gælder sandsynligvis alle NSAID'er.

NSAID'er må ikke kombineres med ticlopidin grundet den yderligere hæmning af trombocytfunktionen.

Laboratorieundersøgelser

Sumatriptan/naproxens evne til at interferere med almindeligt anvendte kliniske laboratorietests er ikke blevet undersøgt.

*Sumatriptan*

Sumatriptansuccinat er ikke kendt for at interferere med almindelig anvendte laboratorietests.

*Naproxen*

Naproxen-behandlingen bør midlertidigt afbrydes i 48 timer før adrenalfunktionstest udføres, fordi naproxen kunstigt kan interferere med nogle tests for 17-ketosteroider. Tilsvarende kan naproxen interferere med nogle analyser af urinbestemmelsen af 5-hydroxy-indolyleddikesyre.

Naproxen kan nedsætte blodpladeaggregationen og forlænge blødningstiden. Denne virkning skal holdes for øje, når blødningstider bestemmes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Naproxen*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en negativ indvirkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterudviklingen. Data fra epidemiologiske studier antyder, at der er en øget risiko for spontan abort, medfødt hjertefejl og gastroschisis efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser var øget fra under 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen antages at stige ved øget dosis og varighed af behandlingen.

Fra den 20. uge i graviditeten og fremefter kan brug af naproxen forårsage oligohydramnios, som følge af nedsat nyrefunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er som regel reversibelt efter behandlingsophør. Desuden er der rapporteret om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør.

I svangerskabets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksicitet (med præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).

- renal dysfunktion, der kan udvikle sig til nyresvigt med oligohydramnios (se ovenfor og nedenfor).

Mor og barn kan mod slutningen af svangerskabet være udsat for:

- risiko for forlænget blødningstid, en nedsat aggregationsevne, som kan opstå selv ved meget lave doser.

- hæmning af uteruskontraktion resulterende i forsinket eller forlænget fødsel.

*Sumatriptan*

Efter markedsføringen er der indsamlet data, der belyser anvendelsen af sumatriptan i første trimester, hos mere end 1.000 gravide kvinder. Der er ikke tilstrækkelig information til at kunne drage endelige konklusioner, men resultaterne indikerer ikke en øget risiko for medfødte defekter. Erfaring med brug af sumatriptan i andet og tredje trimester er begrænset.

*Sumatriptan/naproxen*

Nomigrin bør ikke anvendes i graviditetens første og andet trimester, medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis Nomigrin anvendes af kvinder, der forsøger at blive gravide, eller er i første eller andet trimester, bør den laveste dosis anvendes og behandlingen bør være så kort som muligt. Antenatal overvågning for oligohydramnios og konstriktion af ductus arteriosus bør overvejes efter eksponering for naproxen i flere dage fra svangerskabets 20. uge og fremefter. Nomigrin bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnios eller konstriktion af ductus arteriosus.

Nomigrin er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Begge aktive indholdsstoffer i Nomigrin, sumatriptan og naproxiumnatrium er blevet rapporteret udskilles i human modermælk. På grund af mulige bivirkninger af disse lægemidler på nyfødte, bør brug af Nomigrin af mødre der ammer undgås. Eventuel modermælk der er udpumpet i mindst 12 timer efter behandlingen skal kasseres.

Fertilitet

Brugen af naproxen, som med ethvert lægemiddel, der vides at hæmme cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, kan forringe fertiliteten og anbefales ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. Seponering af naproxen bør overvejes hos kvinder, der har svært ved at blive gravide eller der undersøges for infertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nomigrin kan forårsage døsighed og svimmelhed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Da Nomigrin indeholder både sumatriptansuccinat og naproxiumnatrium, kan det samme bivirkningsmønster, der er rapporteret for disse individuelle indholdsstoffer, forekomme med kombinationsproduktet.

Alvorlige kardiale hændelser, inklusive nogle, der har været dødelige, er opstået efter brug af 5-HT1-agonister, såsom sumatriptan. Disse hændelser er meget sjældne og de fleste er blevet rapporteret hos patienter med risikofaktorer for koronararteriesygdom (CAD). De rapporterede hændelser har inkluderet koronararterie vasospasme, forbigående myokardieiskæmi, myokardieinfarkt, ventrikulær takykardi og ventrikulær fibrillation (se pkt. 4.3 og 4.4).

De mest almindelige bivirkninger ved NSAID’er, såsom naproxen, er gastrointestinale, hvoraf mavesår, med eller uden blødning, er den mest alvorlige. Dødsfald er især set hos ældre.

De mest almindelige bivirkninger ved sumatriptan/naproxen hos voksne i kliniske studier (incidens ≥ 2 %) var: svimmelhed, somnolens, paræstesi, kvalme, mundtørhed, dyspepsi, trykken for brystet. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsfund under behandling med sumatriptan/naproxen sammenlignet med den etablerede sikkerhedsprofil for de enkelte indholdsstoffer.

Liste over bivirkninger i tabelform

Frekvenser er blevet defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000/< 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Sumatriptan*

| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhedsreaktioner varierende fra hududslæt (såsom nældefeber) til anafylaksi. |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Angst |
| Nervesystemet | Svimmelhed, prikkende fornemmelse, døsighed og føleforstyrrelser inkl. paræstesi og hypoæstesi |  | Krampeanfald\*, tremor, dystoni, nystagmus, scotoma. |
| Øjne |  |  | Flimren, dobbeltsyn, nedsat syn. Synstab inkl. permanente skader\*\* |
| Hjerte |  |  | Bradykardi, takykardi, palpitation, hjertearytmier, forbigående iskæmiske EKG-ændringer, koronararterie vasospasme, angina, myokardieinfarkt (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4). |
| Vaskulære sygdomme | Forbigående blodtryksstigning, umiddelbart efter behandling, rødmen. |  | Hypotension, Raynauds syndrom. |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme og opkastning\*\*\* |  | Iskæmisk colitis, diarré, dysfagi. |
| Hud og subkutane væv |  |  | Hyperhidrose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi |  | Nakkestivhed, artralgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Smerte, kulde- eller varmefølelse og trykken eller spænden (dette er normalt forbigående og kan være intense og kan påvirke enhver del af kroppen inkl. bryst og hals). Følelse af svaghed, træthed (begge er oftest let til moderat i intensitet og forbigående) |  | Aktiveret smertetraume, aktiveret inflammationssmerte. |
| Undersøgelser |  | Mindre afvigelser i leverfunktionsprøver er lejlighedsvist blevet observeret |  |

\* Nogle er forekommet hos patienter med enten krampeanfald i anamnesen eller sideløbende tilstand, der er disponeret for krampeanfald. Der er også rapporteret om patienter, hvor sådanne prædisponerende faktorer ikke er synlige.

\*\* Synsforstyrrelser kan også skyldes selve migræneanfaldet.

\*\*\* Det er uvist, om det er relateret til sumatriptan eller den underliggende tilstand.

*Naproxen*

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  |  | Eosinofili, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, hæmolytisk anæmi, aplastisk anæmi, agranulocytose |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsom­hedsreaktioner, anafylaktisk reaktion, angioneurotisk ødem |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hyperkali­æmi, væske­reten­tion |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Humørfor­andringer, depression, nedsat koncentra­tionsevne, kognitive forstyrrel­ser, søvnløshed, søvnfor­styrrelser |  |  |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine, svimmelhed, ør i hovedet | Krampean­fald |  | Aseptisk meningitis, forværring af Parkinsons sygdom |  |
| **Øjne** |  | Synsforstyr­relser |  |  |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Tinnitus, nedsat hørelse |  | Høretab |  |  |
| **Hjerte\*)** |  | Forværring af hjertesvigt (ødem, dyspnø) | Palpitatio­ner |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme\*)** |  |  |  |  | Vasculitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Lungeødem, forværring af astma | Eosinofil pneumoni |  |
| **Mave-tarm-kanalen\*\*)** | Øvre mavesmer­ter, halsbrand, kvalme, forstoppelse | Stomatitis, diarré, opkastning, dyspepsi | Mavesår, blødning og/eller perforation, hæmateme­se, melæna, forværring af colitis ulcerosa og Crohns sygdom |  | Sialoadenitis, pancreatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Forhøjede leverenzy­mer, gulsot | Toksisk hepatitis |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus, hududslæt, urticaria, øget svedtendens, purpura, ekkymose |  | Hårtab, lysfølsomhed, pseudoporfyri | Forværring af lichen planus, forværring af erythema nodosum, forværring af systemisk lupus erythematosus disseminatus (SLE), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom. | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4), fikseret lægemiddeludslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  | Myalgi, muskelsvag­hed |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | Hæmaturi, nyresvigt, glomerulonefri­tis, interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom, papillær nekrose |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Menstrua­tionsfor­styrrelse |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed | Tørst |  |  | Pyrek­si |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

\*) Der er blevet rapporteret ødemdannelse, hypertension og hjertesvigt i forbindelse med behandling med et NSAID.

Oplysninger fra kliniske studier samt epidemiologiske data tyder på, at brug af naproxen, især i høje doser og ved langvarig brug, kan være forbundet med en let øget risiko for trombose i arterierne (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde).

\*\*) Mave-tarm-kanalen: De oftest observerede bivirkninger er relateret til mave-tarm-kanalen. Sår, perforationer og gastrointestinale blødninger kan forekomme. Disse kan nogle gange være livstruende, især for ældre. Der er blevet rapporteret om kvalme, opkastning, diarré, flatulens, forstoppelse, halsbrand, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatitis og forværring af colitis eller Crohns sygdom efter brug af naproxen. Gastritis er blevet observeret mere sjældent.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

*Symptomer relateret til naproxen-overdosering*

Symptomer på overdosering kan bestå af kvalme, opkastning, smerter i maveregionen, døsighed, svimmelhed, desorientering, diarré, maveblødninger, kramper (sjældent), forbigående ændringer i leverfunktioner, hypotrombinæmi, nyresvigt, apnø og metabolisk acidose.

*Symptomer relateret til sumatriptan-overdosering*

Doser på over 400 mg oralt og 16 mg subkutant var ikke forbundet med andre bivirkninger end dem, der er nævnt i produktresuméets pkt. 4.8.

Behandling

*Behandling relateret til naproxen-overdosering*

Patienter bør behandles symptomatisk efter behov. Aktivt kul bør administreres til patienten inden for en time for at hæmme absorptionen og for at afbryde den enterohepatiske cirkulation.

Hæmodialyse nedsætter ikke plasmakoncentrationen af naproxen på grund af den høje grad af proteinbinding. Hæmodialyse kan dog stadig være passende hos patienter med nyresvigt, som har taget naproxen. Hæmodialyse kan fremskynde elimineringen af hovedmetabolitten af naproxen, 6-O-demethylnaproxen.

Administration af en H2-blokker eller protonpumpehæmmere bør overvejes for at forhindre gastrointestinale komplikationer. Der skal sikres en god urinproduktion. Nyre- og leverfunktion bør overvåges nøje. Andre foranstaltninger kan være indiceret af patientens kliniske tilstand.

*Behandling relateret til sumatriptan-overdosering*

Hvis der opstår overdosering, skal patienten overvåges i mindst 10 timer, og understøttende behandling anvendes efter behov. Det er ukendt, hvilken effekt hæmodialyse eller peritonealdialyse har på plasmakoncentrationerne af sumatriptan.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod migræne, selektive 5HT1-receptoragonister. ATC-kode: N 02 CC 51.

Virkningsmekanisme

Nomigrin, er en fastdosis-kombination af sumatriptansuccinat og naproxiumnatrium, der hver formodes at bidrage til lindringen af migrænesmerter via farmakologiske forskelle i virkningsmekanisme.

*Sumatriptan*

Sumatriptan er blevet påvist at være en specifik og selektiv 5-hydroxytryptamin-1D1-(5HT1D)-receptoragonist uden effekt på andre 5HT-receptorundertyper (5HT2-5HT7).

Vaskulære 5‑HT1D-receptorer findes hovedsageligt i kraniale blodkar og medierer vasokonstriktion. Hos dyr kontraheres halspulsåren selektivt af sumatriptan, men den cerebrale blodgennemstrømning ændres ikke. Halspulsåren leverer blod til det ekstrakranielle og intrakranielle væv, såsom hjernehinden, og dilatation af og/eller ødemdannelse i disse kar, menes at være den underliggende mekanisme for migræne hos mennesker.

Endvidere tyder dyrestudier på, at sumatriptan hæmmer aktiviteten af trigeminusnerven. Begge disse mekanismer (kraniale vasokonstriktion og hæmning af nerveaktivitet i trigeminus) kan medvirke til sumatriptans effekt mod migræne hos mennesker.

*Naproxen*

Naproxen er et non-steroidt antiinflammatorisk (NSAID) lægemiddel, med antipyretiske egenskaber, som er blevet påvist i klassiske dyrestudier. Naproxen udviser antiinflammatoriske virkninger selv hos adrenalektomerede dyr, hvilket indikerer, at dets virkning ikke medieres af hypofyse-binyrebark-aksen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske virkning af Nomigrin til akut behandling af migræne med eller uden aura hos voksne blev påvist i to pivotale, enkeltdosis, randomiserede, dobbeltblindede, multicenterstudier med parallelle grupper (studie 1 og studie 2) under anvendelse af placebo og hver af de enkelte indholdsstoffer (sumatriptan og naproxen) som sammenligningsbehandlinger. Forsøgspersonerne i disse to studier var overvejende kvinder (87 %) og hvide (88 %) med en gennemsnitsalder på 40 år (interval: 18 til 65 år). Forsøgspersonerne blev instrueret i at behandle migræneanfald af moderat til svær smerteintensitet med 1 tablet. Det var ikke tilladt at bruge behovsmedicin inden for 2 timer efter dosering. De co-primære endepunkter omfattede overlegenhed af Nomigrin i forhold til placebo inden for 2 timer efter dosering for følgende endepunkter: smertelindring (ingen eller let smerte), forekomst af fotofobi, fonofobi og kvalme samt overlegenhed af Nomigrin *vs.* de enkelte indholdsstoffer (sumatriptan og naproxen) i forhold opretholdelse af smertefrihed i 24 timer. Forsøgspersonerne vurderede deres hovedpine og de tilknyttede symptomer med fotofobi, fonofobi, kvalme og opkast 2 timer efter, at de have taget 1 dosis af studielægemidlet. Lindring af hovedpine blev defineret som en reduktion i sværhedsgraden af hovedpinen fra moderat eller svær smerte til let eller ingen smerte. Vedvarende smertefrihed blev defineret som en reduktion i sværhedsgraden af hovedpinen fra moderat eller svær smerte til ingen smerte 2 timer efter dosering, uden tilbagevenden af let, moderat eller svær smerte og uden brug af behovsmedicin i 24 timer efter dosering.

Resultaterne fra studie 1 og studie 2 er opsummeret i tabel 1. I begge studier var procentdelen af patienter, der opnåede smertelindring af hovedpine 2 timer efter behandling, signikant større blandt patienter, der fik Nomigrin 85 mg/500 mg (65 % og 57 %), sammenlignet med patienter, der fik placebo (28 % og 29 %). Derudover var procentdelen af patienter, der forblev smertefrie uden brugen af andre lægemidler frem til 24 timer efter dosering, signifikant større blandt patienter, der fik en enkeltdosis af Nomigrin (25 % og 23 %), sammenlignet med patienter, der fik placebo (8 % og 7 %) eller enten sumatriptan (16 % og 14 %) eller naproxen (10 %) alene.

Tabel 1. Procentdelen af voksne patienter med 2 timers smertelindring eller vedvarende smertefrihed efter behandlinga

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Nomigrin 85 mg/500 mg | Sumatriptan 85 mg | Naproxiumnatrium 500 mg | Placebo |
| **2 timers smertelindring** |  |  |  |  |
| Studie 1 | 65 %b  n = 364 | 55 %  n = 361 | 44 %  n = 356 | 28 %  n = 360 |
| Studie 2 | 57 %b  n = 362 | 50 %  n = 362 | 43 %  n = 364 | 29 %  n = 382 |
| **Vedvarende smertefrihed (2‑24 timer)** |  |  |  |  |
| Studie 1 | 25 %c  n = 364 | 16 %  n = 361 | 10 %  n = 356 | 8 %  n = 360 |
| Studie 2 | 23 %c  n = 362 | 14 %  n = 362 | 10 %  n = 364 | 7 %  n = 382 |

a P-værdier kun angivet for forudspecificerede sammenligninger

b P < 0,05 *vs.* placebo og sumatriptan 85 mg

c P < 0,01 *vs.* placebo og sumatriptan 85 mg og naproxiumnatrium

Sammenlignet med placebo var der en reduktion i forekomsten af symptomer forbundet med migræne, såsom fotofobi, fonofobi og kvalme, 2 timer efter administrationen af Nomigrin, samt en reduktion i sandsynligheden for brug af behovsmedicin i 24 timer efter første dosering.

Nomigrin var mere virkningsfuldt end placebo uanset tilstedeværelsen af aura; varigheden af hovedpine før behandling; forsøgspersonens køn, alder eller vægt; eller samtidig brug af orale kontraceptiva eller almindelige forebyggende lægemidler mod migræne (f.eks. betablokkere, antiepileptika, tricykliske antidepressiva).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Nomigrin i alle undergruppe af den pædiatriske population ved behandling af migrænehovedpiner. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De komparative kliniske interaktions- og biotilgængelighedsstudier med kombinationen af sumatriptan og naproxen viste, at kombinationsproduktet Nomigrin ikke havde nogen signifikant effekt på den totale biotilgængelighed af sumatriptan og naproxen, sammenlignet med administration af de aktive stoffer som enkeltkomponenter. I et crossover-studie med 16 forsøgspersoner var farmakokinetikken af begge indholdsstoffer administreret som sumatriptan/naproxen ens under et migræneanfald og under en migrænefri periode.

*Sumatriptan*

Sumatriptansuccinat, når det gives som Nomigrin, har en median maksimalkoncentration (Cmax) på ca. 40 ng/ml, når det administreres under migræne. Median Tmax for sumatriptansuccinat, når det gives som Nomigrin, var 1,5 timer (interval: 0,5 til 4,0 timer).

Naproxen havde ingen signifikant effekt på sumatriptans farmakokinetik efter administration af Nomigrin. Eksponering (AUC) af sumatriptan efter administration af Nomigrin er proportional med dosis af sumatriptan. Cmax er 17 % højere sammenlignet med sumatriptan 85 mg givet alene hos raske frivillige.

Der er en 1,6 gange stigning i Cmax af sumatriptan og dosisproportional stigning i AUC efter to doser taget med 2 timers mellemrum sammenlignet med en enkelt dosis Nomigrin.

Biotilgængeligheden af sumatriptansuccinat er ca. 14 %, primært på grund af præsystemisk (*first-pass*) metabolisme og delvis på grund af ufuldstændig absorption.

*Naproxen*

Efter administration af Nomigrin er tidspunktet for opnåelse af naproxen maksimalkoncentrationen forsinket og Cmax er 25 % lavere sammenlignet med naproxen givet alene hos raske frivillige. Naproxiumnatrium, når det gives som Nomigrin, har en Cmax på ca. 50 µg/ml og en median Tmax på 6 timer (interval: 3 til 16 timer) under migræne, hvilket ifølge litteraturen er ca. 3 til 5,5 timer senere end administration af en enkeltdosis naproxen. Dette skyldes sandsynligvis en sumatriptan-induceret forsinkelse i gastrisk tømning.

Eksponering (AUC) af naproxen efter administration af Nomigrin er proportional med dosis a naproxen.

Der er en 1,5 gange stigning i Cmax for naproxen og en 1,6 gange stigning i AUC efter to doser taget med 2 timers mellemrum sammenlignet med en enkeltdosis Nomigrin.

Naproxiumnatrium absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen med en *in vivo* biotilgængelighed på 95 %.

*Samtidig administration med mad*

Mad har ingen signifikant effekt på biotilgængeligheden af sumatriptansuccinat eller naproxiumnatrium administreret som Nomigrin, men forsinkede Tmax for sumatriptansuccinat med ca. 0,6 timer. Disse data indikerer, at Nomigrin kan administreres uden hensyntagen til mad.

Fordeling

*Sumatriptan*

Sumatriptans plasmaproteinbinding er lav (14 - 21 %) og det gennemsnitlige distributionsvolumen er 170 liter.

*Naproxen*

Naproxens proteinbinding ved normale doser er større end 99 %.

Biotransformation

*Sumatriptan*

Sumatriptan metaboliseres hovedsageligt af monoaminoxidase A. Sumatriptans primære metabolit analogen indoleddikesyre, udskilles hovedsageligt i urinen, hvor den findes som fri syre og konjugeret glucuronid. Den har ingen kendt 5‑HT1- eller 5‑HT2-aktivitet. Mindre metabolitter er ikke blevet identificeret.

*Naproxen*

30 % af naproxen omdannes i leveren (CYP450 isoenzymerne 1A2, 2C8 og 2C9) til det farmakologiske inaktive 6-O-desmethylnaproxen. Både naproxen og 6-O-desmethylnaproxen metaboliseres yderligere til deres respektive konjugerede metabolitter glucuronid eller sulfat.

Elimination

*Sumatriptan*

Eliminationshalveringstiden for sumatriptan er ca. 2 timer. Den gennemsnitlige totale plasmaclearance er ca. 1.160 ml/min, og den gennemsnitlige renale plasmaclearance er ca. 260 ml/min. Non-renal clearance udgør ca. 80 % af den totale clearance. Sumatriptan elimineres primært ved oxidativ metabolisme forårsaget af monoaminoxidase A.

*Naproxen*

Med stigende doser er udskillelsen i urin hurtigere, end man kunne forvente ud fra lineære processer. Plasmahalveringstiden er ca. 11 – 15 timer. Ca. 95 % af den administrerede dosis udskilles i urinen, primært som naproxen, 6-O-desmethylnaproxen eller konjugerede former af de nævnte stoffer.

**Specielle populationer**

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle kliniske farmakologiske studier for at vurdere farmakokinetikken af sumatriptan/naproxen hos personer med nedsat nyrefunktion.

*Sumatriptan*

Sumatriptan er ikke blevet undersøgt i patienter med nedsat nyrefunktion. Ikke-renal clearance udgør dog omkring 80 % af den samlede clearance. Sumatriptan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Naproxen*

Naproxens farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, viser ingen forskel i halveringstid, ingen tegn på ophobning af naproxen eller nedsat proteinbinding.

Da naproxen metaboliseres til konjugater der primært udskilles af nyrerne, er der mulighed for, at naproxen-metabolitter kan akkumuleres ved nyreinsufficiens, selvom dette er mindre sandsynligt med den episodiske behandling, der foreslås for sumatriptan/naproxen. Der bør dog udvises forsigtighed, når sumatriptan/naproxen administreres til patienter med nyreinsufficiens. Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle kliniske farmakologiske studier for at vurdere farmakokinetikken af sumatriptan/naproxen hos personer med nedsat leverfunktion.

*Sumatriptan*

Biotilgængeligheden af sumatriptan efter oral administration kan være markant øget hos patienter med leversygdom. Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion havde en stigning på ca. 80 % i AUC og Cmax, sammenlignet med raske forsøgspersoner. Sumatriptans farmakokinetiske profil hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) viste, at disse patienter efter en oral dosis på 50 mg har meget højere plasmakoncentrationer af sumatriptan end hos raske forsøgspersoner. Da sumatriptan/naproxen indeholder 85 mg sumatriptan, anbefales det ikke at bruge det til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Sumatriptan/naproxen er kontraindiceret til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Naproxen*

Naproxen er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion eller aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

Ældre

Der er ikke udført formelle kliniske farmakologiske studier for at vurdere farmakokinetikken af sumatriptan/naproxen hos ældre.

*Sumatriptan*

Farmakokinetikken af sumatriptan ser ikke ud til at være ændret hos ældre. Det anbefales dog ikke til ældre på grund af den sandsynlige tilstedeværelse af samtidig sygdom, nedsat leverfunktion og kardiovaskulære risikofaktorer.

*Naproxen*

Undersøgelser med naproxen indikerer, at selvom den totale plasmakoncentration af naproxen er uændret, så er den ubundne fraktion øget hos ældre. Den kliniske betydning af dette fund er uklar, selvom det er muligt, at stigningen i koncentrationen af frit naproxen kan være forbundet med en stigning i antallet af uønskede hændelser pr. given dosis hos nogle ældre.

Etnisk oprindelse

Effekten af race på farmakokinetikken af sumatriptan/naproxen er ikke blevet undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet med gentagne doser

Orale toksikologiske studier med gentagne doser af op til 13 ugers varighed hos mus, blev udført med kombinationen sumatriptan/naproxen. Toksiciteten af sumatriptan/naproxen efter gentagen oral administration til mus var karakteristisk for den kendte toksicitet af naproxen (mave-tarm-kanalen og nyrerne); de typer af toksicitet, der opstod, blev ikke ændret ved kombineret administration med sumatriptan. Generelt var hunner mere følsomme end hanner over for en tilsvarende dosis naproxen; dette kan være relateret til forskelle i eksponering (Cmax), som generelt var større (~1,5 gange) hos hunner sammenlignet med hanner ved en tilsvarende dosis. Dødsfald forekom ved doser på ≥ 100 mg/kg/dag naproxen hos hanmus og ≥ 50 mg/kg/dag hos hunmus, når de blev administreret alene og i kombination med sumatriptan.

De primære toksiciteter opstod i maven og nyrerne. I maven var ændringer hovedsageligt lokaliseret i pylorus-regionen af den glandulære del af maven (strækker sig til tolvfingertarmen og jejunum hos hunner) og var karakteriseret ved erosioner og sår, ledsaget af inflammation og glandulær hyperplasi hos dyr, der fik højdosis naproxen alene eller i kombination. med sumatriptan. I nyrerne blev cortical tubuli dilatation identificeret som primær toksicitet (efter administration af naproxen alene eller i kombination med sumatriptan). Niveauet for *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) var 100/30 mg/kg/dag sumatriptan/naproxen efter 13 ugers daglig, gentagen, oral administration hos han- og hunmus. Gennemsnitlig eksponering (AUC0-inf) af mus for sumatriptan ved NOAEL var 30 - 38 gange større end human eksponering for sumatriptan og 0,8 - 1,4 gange eksponering for naproxen efter en enkelt oral dosis af sumatriptan/naproxen-tablet.

Genotoksicitet

Sumatriptan og naproxen testet alene og i kombination var negative i et *in vitro* bakteriel tilbagemutationstest og i et *in vivo* mikronukleus-test i mus. Kombinationen af sumatriptan og naproxen var negativ i en *in vitro* muselymfom-TK-analyse i nærvær og fravær af metabolisk aktivering. Naproxen alene og i kombination med sumatriptan var positiv i en *in vitro* clastogenicitetstest i celler hos pattedyr, i nærvær og fravær af metabolisk aktivering, mens sumatriptan alene var negativ i disse tests. Kromosomafvigelser blev ikke induceret i perifere blodlymfocytter efter 7 dages dosering to gange daglig med kombination af sumatriptan og naproxen hos frivillige forsøgspersoner.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med sumatriptan/naproxen-kombinationen.

Sumatriptans karcinogene potentiale blev evalueret i orale karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter. Der var ingen tegn på en stigning i tumorer hos nogen af arterne relateret til administration af sumatriptan. Det karcinogene potentiale af naproxen blev evalueret i to orale karcinogenicitetsstudier hos rotter. Ingen tegn på tumorgenicitet blev fundet i nogen af studierne.

Fertilitet

Effekten af sumatriptan/naproxen-kombinationen på fertiliteten hos dyr er ikke blevet undersøgt.

I et studie, hvor han- og hunrotter blev doseret dagligt med oral sumatriptan før og under hele parringsperioden, var der et behandlingsrelateret fald i fertilitet sekundært til et fald i parring hos dyr behandlet med 50 og 500 mg/kg/dag. Den højeste dosis uden effekt for dette fund var 5 mg/kg/dag eller ca. halvdelen af den humane orale dosis på 100 mg på mg/m2-basis. I et lignende studie af sumatriptan administreret subkutan, var der ingen tegn på nedsat fertilitet ved doser op til 60 mg/kg/dag, den maksimale testede dosis, hvilket svarer til ca. 6 gange den humane orale dosis på 100 mg på mg /m2-basis. Oral administration af en maksimalt tolereret dosis af naproxen til han- og hunrotter, før og under parring, havde ingen negative virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne. Naproxens *steady-state* AUC blev estimeret til at være omkring 0,6 - 0,8 den humane eksponering for naproxen efter en enkelt sumatriptan/naproxen-tablet.

Udviklingstoksicitet

Udviklingstoksicitetsstudier (embryo-føtal) med sumatriptan/naproxen-kombinationen blev kun udført på kaniner.

Oral behandling af drægtige kaniner med naproxen og sumatriptan/naproxen forårsagede maternel toksicitet, reduktion i fostervægt og stigninger i totale og tidlige resorptioner og føtale dødsfald. Maternel toksicitet præsenteret som nedsat kropsvægtøgning eller kropsvægttab under behandlingsperioder og reduktioner i foderforbrug. Fostervægten (væksten) blev signifikant reduceret ved alle doser administreret til moderen. Stigninger i det gennemsnitlige antal totale resorptioner pr. kuld og tidlige resorptioner pr. kuld og resorberede conceptus pr. kuld forekom i alle dosisgrupper. Lidt højere forekomster af tre typer af misdannelser forekom i de behandlede grupper - fusionerede halehvirvel, isoleret interventrikulær septumdefekt og vedvarende truncus arteriosus med sekundær interventrikulær septumdefekt.

NOAEL blev ikke identificeret i dette studie, og den laveste vurderede kombinationsdosis var forbundet med eksponeringen af naproxen (AUC) hos moderdyr mindre end eller lig med eksponering hos mennesker efter en enkelt sumatriptan/naproxen-tablet.

I tidligere studier var oral behandling af drægtige rotter med sumatriptan i organogenese perioden forbundet med en øget forekomst af abnormiteter i cervikotorakal og navlestrengen, embryo/føtal toksicitet, en øget forekomst af misdannelsessyndrom og nedsat overlevelse hos ungerne. Den højeste dosis uden effekt var ca. 60 mg/kg/dag, hvilket er ca. 6 gange den maksimale anbefalede orale enkeltdosis til mennesker på 100 mg på mg/m2-basis. Oral behandling af drægtige rotter med naproxen (25 mg/kg/dag) i løbet af organogenese perioden var forbundet med nedsat antal levende fostre, øget præ- og postimplantationstab og en øget forekomst af halsribben sekundært til signifikant maternel toksicitet. Eksponering af drægtige moderdyr til naproxen ved *steady-state* var 0,6 0,8 af human eksponering for naproxen efter en enkelt sumatriptan/naproxen-tablet. Føtale plasmakoncentrationer af naproxen var ca. 0,6 af de maternelle koncentrationer.

Peri-og postnatale reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført prænatale og postnatale udviklingsstudier med sumatriptan/naproxen-kombinationen.

Oral behandling af rotter med sumatriptan under den sene drægtighed og under hele diegivning, var forbundet med et fald i ungernes overlevelse. Den højeste dosis uden effekt for dette fund var 100 mg/kg/dag, ca. 10 gange den maksimale anbefalede enkelt orale dosis til mennesker på 100 mg på mg/m2-basis. Oral behandling af rotter med naproxen gennem hele drægtigheden og diegivningen, var forbundet med nedsat F1-levedygtighed og kropsvægt, forsinket modning og en lidt lavere F2-levende kuldstørrelse. Naproxens *steady-state* AUC for F0-moderdyr i denne undersøgelse blev estimeret til at være omkring 0,6 - 0,8 den humane eksponering for naproxen efter en enkelt sumatriptan/naproxen-tablet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumhydrogenphosphat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Natriumhydrogencarbonat

Povidon

Magnesiumstearat

Talcum

Overtræk

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Triacetin

Indigotin (E 132) aluminiumslak

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Beholder: 3 år.

Blister: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret polypropylen (PP) låg: 9 tabletter

Hver beholder indeholder tørrekapsel med silicagel og en PET-spiral.

PVC/Al/OPA/Al-blister: 3 og 9 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER -(NUMRE)**

65618

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. juni 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. februar 2025