

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RUDİSTA 85 mg/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir film kaplı tablet etkin madde olarak 85 mg sumatriptan'a eşdeğer 119 mg sumatriptan süksinat ve 500 mg naproksen sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet;

Sodyum hidrojen karbonat.....42 mg

Kroskarmelloz sodyum.....151,4 mg

Sodyum klorür.....100 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, oblong, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RUDİSTA, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda auralı veya aurasız akut migren tedavisi için endikedir.

Kullanım Sınırlamaları:

- Yalnızca açık olarak migren tanısı konulmuşsa kullanılmalıdır. Bir hasta RUDİSTA ile tedavi edilen ilk migren atağına yanıt vermiyorsa, sonraki atakları tedavi etmek için RUDİSTA uygulanmadan önce migren tanısını yeniden değerlendirin.
- RUDİSTA, migren atak profilaksisi için endike değildir.
- RUDİSTA'nın küme tipi baş ağrısı için güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde dozaj:

Yetişkinler için önerilen doz 1 tablet RUDİSTA 85 mg/500 mg'dır. RUDİSTA 85 mg/500 mg, en düşük etkili dozdan daha yüksek bir sumatriptan dozu içerir. Sumatriptan dozunun seçimi ve RUDİSTA 85 mg/500 mg gibi sabit bir kombinasyonun kullanılması, daha yüksek bir



sumatriptan dozunun olası faydasını tartarak, daha büyük advers reaksiyon risk potansiyeli ile bireysel olarak yapılmalıdır.

24 saatlik bir süre içinde önerilen maksimum doz, en az 2 saat arayla alınan 2 tablettir.

Yetişkinlerde 30 günlük bir dönemde ortalama 5'ten fazla migren baş ağrısının tedavi edilmesinin güvenliliği belirlenmemiştir.

Bireysel hasta tedavi hedefleriyle tutarlı en kısa süre için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

12 ila 17 yaş arası pediatrik hastalarda dozaj

24 saatlik sürede önerilen maksimum doz 1 tablet RUDİSTA 85 mg/500 mg'dır.

Pediatrik hastalarda 30 günlük bir dönemde ortalama 2'den fazla migren baş ağrısının tedavi edilmesinin güvenliliği belirlenmemiştir.

Bireysel hasta tedavi hedefleriyle tutarlı en kısa süre için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

RUDİSTA aç karnına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir. Tabletler su veya diğer sıvılarla bütün olarak alınmalıdır. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RUDİSTA'nın kreatinin klirensi 30 mL/dak'dan az olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmez. Hafif (CrCl=60 ila 89 mL/dak) veya orta (CrCl=30 ila 59 mL/dak) dereceli böbrek yetmezliği, önceden mevcut böbrek hastalığı veya dehidratasyonu olan hastalarda serum kreatinin ya da kreatinin klirensi izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

RUDİSTA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar için RUDİSTA dozu azaltılmalıdır.

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda 85mg/500mg RUDİSTA kullanımı önerilmemektedir.

Bireysel hasta tedavi hedefleriyle tutarlı en kısa süre için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

Pediatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki pediatrik hastalarda RUDİSTA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

RUDİSTA'nın 12 ila 17 yaşındaki pediatrik hastalarda akut migren tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada belirlenmiştir.



Geriyatrik popülasyon:

Genç hastalara kıyasla yaşlı hastalar NSAİİ ile ilişkili ciddi kardiyovasküler, gastrointestinal ve/veya renal advers reaksiyonlar açısından daha fazla risk altındadır. RUDİSTA'nın böbrek fonksiyonu azalmış, tanınmamış KAH için riski yüksek olan, yüksek kan basıncı olan yaşlılarda bu durum daha belirgindir. Yaşlı hastalarda kullanılması tavsiye edilmez.

RUDİSTA'yı almadan önce diğer kardiyovasküler risk faktörlerine (örn. diyabet, hipertansiyon, sigara içme, obezite, ailede güçlü KAH öyküsü) sahip geriyatrik hastalar için bir kardiyovasküler değerlendirmesi önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RUDİSTA aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- İskemik koroner arter hastalığı (KAH) (anjina pectoris, miyokardiyal enfarktüs öyküsü veya belgelenmiş asemptomatik miyokard iskemisi) veya Prinzmetal anjina dahil koroner arter vazospazmı.
- Koroner arter by-pass grefti (CABG) ameliyatı durumunda.
- Wolff-Parkinson-White sendromu veya diğer kardiyak aksesuar iletim yolu bozuklukları ile ilişkili aritmiler.
- İnme veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü veya hemiplejik veya baziler migren öyküsü, çünkü bu hastalar daha yüksek inme riski altındadır.
- Periferik vasküler hastalık.
- İskemik bağırsak hastalığı.
- Kontrolsüz hipertansiyon.
- Son zamanlarda (24 saat içinde) ergotamin içeren ilaçların, ergot tipi ilaçların (dihidroergotamin veya metiserjid gibi) veya başka bir 5-hidroksitriptamin₁ (5-HT₁) agonistinin kullanımı.
- Bir monoamin oksidaz (MAO)-A inhibitörünün eşzamanlı uygulaması veya yakın zamanda (2 hafta içinde) bir MAO-A inhibitörünün kullanımı.
- Aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra astım, ürtiker veya alerjik tip reaksiyon öyküsü. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, bazen ölümcül, anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Sumatriptan, naproksen veya RUDİSTA'nın herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem ve ciddi deri reaksiyonları).
- Gebeliğin üçüncü trimesteri.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

RUDİSTA'nın kullanımı, sumatriptan ve NSAİİ ile ciddi kardiyovasküler olay riskinin artması nedeniyle iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda ve koroner arter by-pass grefti (CABG) cerrahisi durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).



Sumatriptan ile Kardiyovasküler Olaylar

Sumatriptan uygulamasından sonraki birkaç saat içinde meydana gelen, akut miyokard enfarktüsü dahil ciddi kardiyak advers reaksiyonlara dair nadir raporlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlardan bazıları, bilinen KAH'ı olmayan hastalarda meydana gelmiştir. RUDİSTA, KAH geçmişi olmayan hastalarda bile koroner arter vazospazmına (Prinzmetal anjina) neden olabilir.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlarla Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Üç yıla kadar süren çeşitli COX-2 seçici ve seçici olmayan NSAİİ'lerin klinik çalışmaları, ölümcül olabilen miyokard enfarktüsü (Mİ) ve inme dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay riskinde artış olduğunu göstermiştir. Mevcut verilere dayanarak, KV trombotik olay riskinin tüm NSAİİ'ler için benzer olduğu belirsizdir. Ciddi KV trombotik olaylarda NSAİİ kullanımının sağladığı başlangıç düzeyine göre göreceli artış, bilinen KV hastalığı veya KV hastalığı için risk faktörleri olan ve olmayanlarda benzer görülmektedir. Ancak, bilinen KV hastalığı veya risk faktörleri olan hastalarda, artan başlangıç oranları nedeniyle, aşırı ciddi KV trombotik olayların mutlak insidansı daha yüksektir. Bazı gözlemsel çalışmalar, bu ciddi KV trombotik olay risk artışını tedavinin ilk haftaları kadar erken başladığını bulmuştur. KV trombotik risk artışı, daha yüksek dozlarda en tutarlı şekilde gözlenmektedir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler. Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır.

Koroner Arter By-pass Graft (CABG) Cerrahisi Sonrası Durum

İki büyük, kontrollü klinik çalışmada, CABG cerrahisini izleyen ilk 10-14 gün içerisinde ağrı tedavisi için COX-2 selektif NSAİİ kullanımının miyokardiyal enfarktüs ve felç insidansında artışa neden olduğu ortaya konmuştur. NSAİİ'ler, CABG durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Mİ Sonrası Hastalar

Danimarka Ulusal Kayıtları'nda yürütülen gözlemsel çalışmalar, Mİ sonrası dönemde NSAİİ'lerle tedavi edilen hastaların, tedavinin ilk haftasından itibaren yeniden enfarktüs, KV ile ilişkili ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış olduğunu göstermiştir. Aynı kohortta, Mİ sonrası ilk yıldaki ölüm insidansı NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda 100 kişi yılda 20 iken, NSAİİ tedavisi almayan hastalarda 100 kişi yılda 12 idi. Mutlak ölüm oranı, Mİ sonrası ilk yıldan sonra bir miktar düşmesine rağmen, NSAİİ kullanıcılarında artan göreceli ölüm riski, en azından sonraki dört yıllık takiplerde de devam etmiştir.



RUDİSTA'yı almadan önce birden çok kardiyovasküler risk faktörüne (örn. ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, sigara içme, obezite, güçlü aile KAH öyküsü) sahip hastalarda kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. KAH veya koroner arter vazospazmına dair kanıt olması durumunda RUDİSTA kontrendikedir. Kardiyovasküler değerlendirmesi negatif olan birden çok kardiyovasküler risk faktörüne sahip hastalar için, ilk RUDİSTA dozunun tıbbi gözlemin olduğu bir ortamda uygulanması ve RUDİSTA uygulamasının hemen ardından bir elektrokardiyogram (EKG) yapılması dikkate alınmalıdır. Bu tür hastalar için, aralıklı uzun süreli RUDİSTA kullanıcılarında periyodik kardiyovasküler değerlendirme yapılması dikkate alınmalıdır.

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

Gastrointestinal Kanama, Ülserasyon ve Perforasyon

RUDİSTA'nın bir bileşeni olan naproksen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta ölümcül olabilen inflamasyon, kanama, ülserasyon ve delinme gibi ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olur. Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda uyarı semptomları vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi bir üst gastrointestinal yan etki geliştiren 5 hastadan sadece 1'i semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst gastrointestinal ülserler, büyük kanama veya perforasyon, 3 ila 6 ay boyunca her gün tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde ve 1 yıl tedavi gören hastaların yaklaşık %2 ila %4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

Kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışmalarda RUDİSTA alan 3.302 yetişkin migren hastası arasında, 1 hasta 3 hafta boyunca 8 doz aldıktan sonra mide ülseri nüksü yaşamıştır ve 1 hasta 7 ayda ortalama 8 atağı tedavi edildikten sonra mide ülseri geliştirmiştir.

Gİ Kanama, Ülserasyon ve Perforasyon için Risk Faktörleri

Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid, anti-koagülan, aspirin veya seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'ların) kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Ek olarak, ilerlemiş karaciğer hastalığı ve/veya koagülopatisi olan hastalar, Gİ kanama açısından yüksek risk altındadır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda Gİ riskleri en aza indirmeye yönelik stratejiler:

- En düşük etkili doz mümkün olan en kısa süre için kullanılmalıdır.
- Aynı anda birden fazla NSAİİ uygulamasından kaçınılmalıdır.
- Faydaların artan kanama riskinden daha ağır basması beklenmedikçe yüksek risk altındaki



hastalarda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Aktif Gİ kanaması olanların yanı sıra yüksek riskli hastalar için NSAİİ'ler dışında alternatif tedaviler düşünülmelidir.

- Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar.
- Ciddi bir Gİ advers olaydan şüpheleniliyorsa, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır ve ciddi bir Gİ advers olay ortadan kalkana kadar RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.
- Kardiyak profilaksi için düşük doz aspirinin eşzamanlı kullanılması durumunda, hastalar Gİ kanama belirti ve semptomları açısından daha yakından izlenmelidir.

Aritmiler

5-HT₁ agonistlerinin uygulanmasını takiben birkaç saat içinde ventriküler taşikardi ve ölüme yol açan ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden kardiyak ritim bozuklukları bildirilmiştir. Bu rahatsızlıklar meydana gelirse RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.

RUDİSTA, Wolff-Parkinson-White sendromu veya diğer kardiyak aksesuar iletim yolu bozuklukları ile ilişkili aritmileri olan hastalarda kontrendikedir.

Göğüs, Boğaz, Boyun ve/veya Çene Ağrısı/Sıkışması/Basıncı

Sumatriptan ile tedaviden sonra prekordiyum, boğaz, boyun ve çenede; sıkılık, ağrı, basınç ve ağırlık hissi sıkılıkla ortaya çıkar ve genellikle köken olarak kalp dışıdır. Bununla birlikte, bu hastalar yüksek kardiyak risk altındaysa kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. RUDİSTA'nın kullanımı, KAH ve Prinzmetal varyant anjinası olan hastalarda kontrendikedir.

Serebrovasküler Olaylar

5-HT₁ agonistleri ile tedavi edilen hastalarda serebral hemoraji, subaraknoid kanama ve inme meydana gelmiş ve bazıları ölüme sonuçlanmıştır. Bazı vakalarda, serebrovasküler olayların primer olmasının mümkün gözükmemektedir, bu semptomların migrenden kaynaklanmamasına rağmen migren kaynaklı gibi yanlış bir inançla bu hastalara 5-HT₁ agonistleri uygulanmaktadır. Ayrıca, migren hastaları belirli serebrovasküler olaylar (örn. inme, kanama, TIA) açısından yüksek risk altında olabilir. Serebrovasküler bir olay meydana gelmesi durumunda RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.

Daha önce migren tanısı konmamış hastalarda ve atipik semptomlar gösteren migrenlilerde baş ağrılarını tedavi etmeden önce, potansiyel olarak ciddi nörolojik durumlar dışlanmalıdır. RUDİSTA, inme veya TIA öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer Vazospazm Reaksiyonları

Sumatriptan, periferik vasküler iskemi, gastrointestinal vasküler iskemi ve enfarktüs (karın ağrısı ve kanlı ishal ile kendini gösterir), dalak enfarktüsü ve Raynaud sendromu gibi koroner olmayan vazospastik reaksiyonlara neden olabilir. Herhangi bir 5-HT₁ agonistinin kullanımını



takiben koroner olmayan vazospazm reaksiyonunu düşündüren semptomlar veya bulgular yaşıyan hastalarda, ek RUDİSTA almadan önce vazospastik reaksiyon dışlanmalıdır.

5-HT₁ agonistlerinin kullanımı ile geçici ve kalıcı körlük ve önemli kısmi görme kaybı raporları bildirilmiştir. Görsel bozukluklar bir migren atağının parçası olabileceğinden, bu olaylar ve 5-HT₁ agonistlerinin kullanımı arasında nedensel ilişki net bir şekilde kurulmamıştır.

Hepatotoksisite

RUDİSTA'nın bir bileşeni olan naproksen dahil NSAİİ'leri alan hastaların %15'inde 1 veya daha fazla karaciğer testinde sınırda yükselmeler meydana gelebilir. Karaciğer anomalileri, doğrudan toksisiteden çok aşırı duyarlılığın sonucu olabilir. Bu anomaliler ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya devam eden tedavide geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde SGPT (ALT) veya SGOT (AST)'da dikkate değer (normalin üst sınırının 3 katı) yükselmeler bildirilmiştir. Ek olarak, NSAİİ'lerle sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere, nadir, bazen ölümcül ciddi karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir.

RUDİSTA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. RUDİSTA ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse, sistemik belirtiler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, döküntü) veya anormal karaciğer testleri devam ederse veya kötüleşirse RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.

Hastaları hepatotoksitenin uyarı belirtileri ve semptomları hakkında bilgilendiriniz (örn. mide bulantısı, yorgunluk, uyuşukluk, ishal, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyeti ve "grip benzeri" semptomlar). Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, döküntü vb.) RUDİSTA kullanımı derhal durdurulmalıdır ve hastanın klinik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hipertansiyon

RUDİSTA'nın bir bileşeni olan sumatriptan da dahil olmak üzere 5-HT₁ agonistleri ile tedavi edilen hastalarda nadir durumlarda organ sistemlerinde akut bozuklukla birlikte hipertansif kriz dahil olmak üzere kan basıncında önemli artış bildirilmiştir. Bu durum, hipertansiyon öyküsü olmayan hastaları da içermektedir.

RUDİSTA'nın bir bileşeni olan naproksen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ayrıca yeni hipertansiyonun başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve her ikisi de kardiyovasküler olayların artmış insidansına katkıda bulunabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), beta blokerleri, tiazid diüretikleri veya loop diüretikleri alan hastalarda, NSAİİ'leri alırken bu tedavilere verilen yanıtta bozulma olabilir.



RUDİSTA ile tedavi edilen hastalarda kan basıncını izleyiniz. RUDİSTA, kontrol altında olmayan hipertansiyon hastalarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Kalp Yetmezliği ve Ödem

Selektif COX-2 inhibitörlerin ve geleneksel NSAİİ'lerin randomize kontrollü çalışmalarının meta-analizi, selektif COX-2 inhibitörleri ile ve seçici olmayan NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla yaklaşık iki kat artış olduğunu göstermiştir. Danimarka Ulusal Kayıt çalışmasında, kalp yetmezliği olan hastalarda NSAİİ kullanımı Mİ riskini, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı ve ölümü artırmıştır.

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

Faydaların kalp yetmezliğini kötüleştirme riskinden daha ağır basması beklenmedikçe, şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda RUDİSTA kullanımından kaçınınız. RUDİSTA şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılıyorsa, hastaları kalp yetmezliğinin kötüleşme belirtileri açısından izleyiniz.

Her RUDİSTA 85 mg/500 mg film kaplı tablet yaklaşık 64 mg sodyum içerdiğinden, genel sodyum alımının ciddi şekilde kısıtlanması gereken hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

İlaç Aşırı Kullanımına Bağlı Baş Ağrısı

Akut migren ilaçlarının aşırı kullanımı (örn. ergotamin, triptanlar, opioidler veya bu ilaçların kombinasyonunun ayda 10 gün veya daha fazla) baş ağrısının şiddetlenmesine (ilaç aşırı kullanım baş ağrısı) yol açabilir. İlaç aşırı kullanımbaş ağrısı, migren benzeri günlük baş ağrıları olarak veya migren ataklarının sıklığında belirgin bir artış olarak ortaya çıkabilir. Aşırı kullanılan ilaçların kesilmesi dahil olmak üzere hastaların detoksifikasyonu ve yoksunluk semptomlarının (genellikle baş ağrısının geçici olarak kötüleşmesini içerir) tedavisi gerekli olabilir.

Serotonin Sendromu

Serotonin sendromu, RUDİSTA ile, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve MAO inhibitörleri ile birlikte uygulama sırasında ortaya çıkabilir. Serotonin sendromu semptomları arasında zihinsel durum değişiklikleri (örn. ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik dengesizlik (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormallikler (örn. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu) ve/veya gastrointestinal semptomlar (örn. bulantı, kusma, ishal) bulunmaktadır. Semptomların başlangıcı genellikle yeni veya daha yüksek dozda serotonerjik bir ilaç aldıktan sonraki dakikalar ile saatler arasında



ortaya çıkar. Serotonin sendromundan şüphelenilmesi durumunda RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.

Renal Toksisite ve Hiperkalemi

Renal Toksisite

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompensatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, dehidrasyon, hipovolemi, tuz eksikliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönlür. Böbrek hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa RUDİSTA kullanımı durdurulmalıdır.

RUDİSTA'nın, faydalarının böbrek fonksiyonunun kötüleşme riskinden daha ağır basması beklenmedikçe şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi [CrCl] <30 mL/dak) olan hastalarda kullanılması önerilmez. İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda RUDİSTA kullanılıyorsa, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme belirtileri açısından hastaları izleyiniz. Hafif (CrCl=60 ila 89 mL/dak) veya orta (CrCl=30 ila 59 mL/dak) böbrek yetmezliği, önceden mevcut böbrek hastalığı veya dehidratasyonu olan hastalarda böbrek fonksiyonunu izleyiniz.

RUDİSTA'nın renal etkileri, önceden böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini hızlandırabilir.

RUDİSTA'yı başlatmadan önce dehidrate veya hipovolemik hastalarda hacim durumunu düzeltiniz. RUDİSTA kullanımı sırasında böbrek veya karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda böbrek fonksiyonunu izleyiniz. Faydaların böbrek fonksiyonunun kötüleşme riskinden daha ağır basması beklenmedikçe, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda RUDİSTA kullanımından kaçınınız. İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda RUDİSTA kullanılıyorsa, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme belirtileri açısından hastaları izleyiniz.

Hiperkalemi

NSAİİ'lerin kullanımı ile, böbrek yetmezliği olmayan bazı hastalarda bile, hiperkalemi dahil serum potasyum konsantrasyonunda artışlar bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, bu etkiler hiporeninemik-hipoaldosteronizm durumuna atfedilmiştir.

Anafilaktik Reaksiyonlar

RUDİSTA'nın herhangi bir bileşenine önceden maruz kalmadığı bilinen hastalarda anafilaktik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu tür reaksiyonlar yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir. Genel olarak, ilaçlara karşı anafilaktik reaksiyonların birden fazla alerjene duyarlılık öyküsü olan kişilerde görülme olasılığı daha yüksektir, ancak naproksene aşırı duyarlılığı olmayan



hastalarda veya aspirine duyarlı astımı olan hastalarda naproksen ile anafilaktik reaksiyonlar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.3). RUDİSTA, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir (bkz. Bölüm 4.3).

RUDİSTA, sumatriptan, naproksen veya RUDİSTA'nın herhangi başka bir bileşenine aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Naproksen, naproksene aşırı duyarlılığı bilinmeyen hastalarda ve aspirine duyarlı astımı olan hastalarda anafilaktik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

Ciddi deri reaksiyonları

NSAİİ içeren ürünler, ölümcül olabilen ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi deri advers reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan gerçekleşebilir. Hastaları ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları hakkında bilgilendiriniz ve deri döküntüsü veya herhangi bir başka aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğünde RUDİSTA kullanımını durdurunuz. RUDİSTA, NSAİİ'lere karşı daha önce ciddi deri reaksiyonları olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Duktus Arteriozus Erken Kapanması

RUDİSTA, duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir. 30. gebelik haftasından (üçüncü trimester) itibaren gebe kadınlarda RUDİSTA dahil NSAİİ'lerin kullanımından kaçınınız (bkz. Bölüm 4.3).

Hematolojik Toksisite

RUDİSTA dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlemlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşıkâr Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. RUDİSTA dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir. NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya antikoagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve RUDİSTA alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Koagülasyon bozuklukları gibi eşlik eden hastalık durumları veya varfarin, diğer antikoagülanlar, antitrombosit ajanlar (örn. aspirin), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI'ler) eşzamanlı kullanılması bu riski artırabilir. Bu hastaları kanama belirtileri açısından dikkatlice takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).



Aspirin Duyarlılığına Bağlı Astım Alevlenmesi

Astımlı hastaların bir alt popülasyonunda, nazal poliplerle komplike hale gelen kronik rinosinüzit, şiddetli, potansiyel olarak ölümcül bronkospazm ve/veya aspirin ve diğer NSAİİ'lere karşı intolerans gösteren, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaktivite bu tür aspirine duyarlı hastalarda bildirildiğinden, RUDİSTA bu tür aspirin duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

RUDİSTA önceden astımı olan hastalarda (bilinen aspirin duyarlılığı olmayan) kullanıldığında, hastaları astım belirti ve semptomlarındaki değişiklikler açısından takip ediniz.

Nöbetler

Sumatriptan uygulamasının ardından nöbetler bildirilmiştir. Bazıları, nöbet öyküsü olan veya nöbetlere yatkınlık yaratan eşzamanlı koşulları olan hastalarda meydana gelmiştir. Hastalarda bu tür predispozan faktörlerin belirgin olmadığı raporlar da vardır. RUDİSTA, epilepsi öyküsü olan veya düşmüş nöbet eşiği ile ilişkili durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İnflamasyon ve Ateşin Maskelenmesi

RUDİSTA'nın inflamasyonu ve muhtemelen ateşi azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyonların teşhis edilmesindeki tanısal işaretlerin kullanılabilirliğini azaltabilir.

Laboratuvar İzlemi

Ciddi Gİ kanaması, hepatotoksisite ve böbrek hasarı, uyarı semptomları veya belirtileri olmadan ortaya çıkabileceğinden, uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilini periyodik olarak izlemeyi düşününüz.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 64 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RUDİSTA ile Klinik Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

NSAİİ'ler veya Sumatriptan ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri için Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1. Naproksen veya sumatriptan ile Klinik Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

Ergot içeren ilaçlar	
<i>Klinik Etki:</i>	Ergot içeren ilaçların uzun süreli vazospastik reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir.
<i>Girişim:</i>	Bu etkiler aditif olabileceğinden, RUDİSTA ile ergotamin içeren veya ergot tipi ilaçların (dihidroergotamin veya metiserjid gibi) 24 saat içinde birlikte uygulanması kontrendikedir.



Monoamin oksidaz-A inhibitörleri	
<i>Klinik Etki:</i>	MAO-A inhibitörleri, oral yoldan uygulanan sumatriptanın sistemik maruziyetini 7 kat artırır.
<i>Girişim:</i>	MAO-A inhibitörleri alan hastalarda RUDİSTA kullanımı kontrendikedir.
Diğer 5-HT₁ Agonistleri	
<i>Klinik Etki:</i>	5-HT ₁ agonisti ilaçlar vazospastik etkilere neden olabilir.
<i>Girişim:</i>	Bu etkiler aditif olabileceğinden, RUDİSTA ve diğer 5 HT ₁ agonistlerinin (örn. triptanlar) 24 saat içinde birlikte uygulanması kontrendikedir.
Hemostazı Etkileyen İlaçlar	
<i>Klinik Etki:</i>	- Naproksen ve varfarin gibi antikoagülanların kanama üzerinde sinerjistik etkisi vardır. Naproksen ve antikoagülanların eşzamanlı kullanımı, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla ciddi kanama riskinde artışa sahiptir. - Trombositler tarafından salınan serotonin, hemostazda önemli bir rol oynar. Vaka kontrolü ve kohort epidemiyolojik çalışmalar, serotonin geri alımına müdahale eden ilaçların ve bir NSAİİ'nin eşzamanlı kullanımının kanama riskini tek başına bir NSAİİ kullanımından daha fazla artırabileceğini göstermiştir.
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA'yı antikoagülanlar (örn. varfarin), antitrombosit ajanlar (örn. aspirin), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ile eşzamanlı olarak kullanan hastaları kanama belirtileri açısından izleyiniz (bkz. Bölüm 4.4).
Aspirin	
<i>Klinik Etki:</i>	Bir farmakodinamik (PD) çalışma, daha düşük dozda naproksenin (220 mg/gün veya günde iki kez 220 mg), düşük dozda hızlı salımlı aspirinin antiplatelet etkisine müdahale ettiği bir etkileşimi göstermiştir ve etkileşim en çok naproksenin arınma döneminde belirgindir. Reçeteli naproksen dozları veya enterik kaplı düşük doz aspirin ile etkileşim oluşmasının beklenmesi için nedenler vardır; bununla birlikte, aspirin fonksiyonu ile pik etkileşim, daha uzun arınma döneminden dolayı PD çalışmasında gözlemlenenden daha geç olabilir. Kontrollü klinik çalışmalar, NSAİİ'lerin ve aspirin analjezik dozlarının eşzamanlı kullanımının, tek başına NSAİİ'lerin kullanımından daha büyük bir terapötik etki yaratmadığını göstermiştir. Bir klinik çalışmada, NSAİİ ve aspirinin eşzamanlı kullanımı, tek başına NSAİİ kullanımına kıyasla önemli ölçüde artmış Gİ advers reaksiyon insidansı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Girişim:</i>	Arınma (washout) döneminde aspirinin antitrombosit etkisine müdahale etmesi nedeniyle naproksenin kesilmesinin ardından



	kardiyovasküler olay riskinde artış olabileceğinden, aralıklı analjezik kullanımı gereken ve kardiyoprotektif düşük doz aspirin alan hastalar için, aspirinin antiplatelet etkisine müdahale etmeyen bir NSAİİ veya uygun olduğunda NSAİİ olmayan analjezikler kullanmayı düşününüz. RUDİSTA ile analjezik aspirin dozlarının eşzamanlı kullanımı, kanama riskinde artış nedeniyle genellikle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri/Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri ve Serotonin Sendromu	
<i>Klinik Etki:</i>	Triptanlar ve SSRI'lar, SNRI'lar, TCA'lar ve MAO inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında serotonin sendromu vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Girişim:</i>	Serotonin sendromundan şüphelenilmesi durumunda RUDİSTA kullanımını durdurunuz.
ACE İnhibitörleri, Anjiyotensin Reseptör Blokörleri ve Beta-blokörler	
<i>Klinik Etki:</i>	- NSAİİ'ler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) veya beta blokerlerin (propranolol dahil) antihipertansif etkisini azaltabilir. - Yaşlı, hacim depleksiyonlu (diüretik tedavi görenler dahil) veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, bir NSAİİ'nin ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile birlikte uygulanması, olası akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür.
<i>Girişim:</i>	- RUDİSTA ve ADE inhibitörleri, ARB'ler veya beta blokörlerin birlikte kullanımı sırasında, istenen kan basıncının elde edildiğinden emin olmak için kan basıncını izleyiniz (bkz. Bölüm 4.4). - RUDİSTA ve ADE inhibitörlerinin veya ARB'lerin yaşlı, hacim depleksiyonlu veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eşzamanlı kullanımı sırasında, böbrek fonksiyonunda kötüleşme belirtileri açısından izleyiniz (bkz. Bölüm 4.4).
Diüretikler	
<i>Klinik Etki:</i>	Klinik çalışmaların yanı sıra pazarlama sonrası gözlemler, NSAİİ'lerin bazı hastalarda loop diüretiklerin (örn. furosemid) ve tiyazid diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir.
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA'nın diüretiklerle eşzamanlı kullanımı sırasında, antihipertansif etkiler dahil olmak üzere diüretik etkinliğin



	sağlanmasına ek olarak, hastaları böbrek fonksiyonlarında kötüleşme belirtileri açısından gözlemleyiniz (bkz. Bölüm 4.4).
Digoksin	
<i>Klinik Etki:</i>	Digoksin ile naproksenin eşzamanlı kullanımının digoksinin serum konsantrasyonunu artırdığı ve yarı ömrünü uzattığı bildirilmiştir.
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA ve digoksinin eşzamanlı kullanımı sırasında serum digoksin seviyelerini izleyiniz.
Lityum	
<i>Klinik Etki:</i>	NSAİİ'ler, plazma lityum seviyelerinde yükselme ve renal lityum klirensinde azalma yaratmıştır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klirens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etki, NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir.
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA ve lityumun birlikte kullanımı sırasında hastaları lityum toksisitesi belirtileri açısından izleyiniz.
Metotreksat	
<i>Klinik Etki:</i>	Bazı NSAİİ'lerin yüksek doz metotreksat tedavisi ile birlikte uygulanmasının, serum metotreksat seviyelerini yükselttiği ve serumda kalma süresini uzattığı, bunun da şiddetli hematolojik ve gastrointestinal toksisiteye bağlı ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. NSAİİ'lerin ve metotreksatın eşzamanlı kullanımı metotreksat toksisite riskini artırabilir (örn. nütropeni, trombositopeni, böbrek disfonksiyonu).
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA ve metotreksatın eşzamanlı kullanımı sırasında, hastaları metotreksat toksisitesi açısından izleyiniz.
Siklosporin	
<i>Klinik Etki:</i>	NSAİİ'lerin ve siklosporinin eşzamanlı kullanımı siklosporinin nefrotoksisitesini artırabilir.
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA ve siklosporinin eşzamanlı kullanımı sırasında, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme belirtileri açısından hastaları izleyiniz.
NSAİİ'ler ve Salisilatlar	
<i>Klinik Etki:</i>	Naproksenin diğer NSAİİ'ler veya salisilatlarla (örn. diflunisal, salsalat) eşzamanlı kullanımı, etkililikte çok az artışla veya hiç artış olmadan Gİ toksisitesi riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Girişim:</i>	Naproksenin diğer NSAİİ'ler veya salisilatlarla eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Pemetrekset	
<i>Klinik Etki:</i>	NSAİİ'lerin ve pemetreksetin eşzamanlı kullanımı, pemetrekset ile ilişkili miyelosupresyon, renal ve Gİ toksisitesi riskini artırabilir (pemetrekset reçete bilgilerine bakınız).
<i>Girişim:</i>	RUDİSTA ve pemetreksetin eş zamanlı kullanımı sırasında, kreatinin klirensi 45 ila 79 mL/dak arasında değişen böbrek yetmezliği olan



	hastaları miyelosupresyon, renal ve Gİ toksisitesi için izleyiniz. Pemetrekset uygulamasından iki gün önce, uygulanan gün ve iki gün sonrasına kadar kısa eliminasyon yarı ömürlerine sahip NSAİİ'lerin (örn. diklofenak, indometasin) uygulamasından kaçınınız. Pemetrekset ve daha uzun yarı ömürlü NSAİİ'ler (örn. meloksikam, nabumeton) arasındaki potansiyel etkileşime ilişkin verilerin yokluğunda, bu NSAİİ'leri alan hastalar, pemetrekset uygulamasından en az beş gün önce, uygulanan gün ve iki gün sonrasına kadar pemetreksat dozlamasını kesmelidir.
Probenesid	
<i>Klinik Etki:</i>	Eşzamanlı olarak verilen probenesid, naproksen anyon plazma düzeylerini artırır ve plazma yarı ömrünü önemli ölçüde uzatır. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.
<i>Girişim:</i>	Probenesid ile aynı anda verildiğinde RUDİSTA uygulama sıklığını azaltınız.

İlaç/Laboratuvar Test Etkileşimleri

Kan testleri

Naproksen, trombosit agregasyonunu azaltabilir ve kanama süresini uzatabilir. Kanama süreleri belirlenirken bu etki göz önünde bulundurulmalıdır.

İdrar Testleri

Naproksen sodyumun uygulanması, ilaç ve/veya metabolitleri ile bu testte kullanılan m-di-nitrobenzen arasındaki etkileşim nedeniyle 17-ketojenik steroidlerin idrar değerlerinde artışa neden olabilir. 17-hidroksi-kortikosteroid ölçümleri (Porter-Silber testi) yapay olarak değişmiş gibi görünmesede, Porter-Silber testi kullanılacaksa, naproksen tedavisinin adrenal fonksiyon testleri yapılmadan 72 saat önce geçici olarak kesilmesi önerilmektedir.

Naproksen, 5-hidroksi indolasetik asitin (5HIAA) idrarda tayinini hatalı olarak etkileyebilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, birinci ve ikinci trimesterde C, gebeliğin üçüncü trimesterinde ise X'tir.



Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

RUDİSTA ve etken maddelerden bir olan sumatriptan için yeterli veri mevcut değildir. Naproksen etken maddesi ise hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. RUDİSTA (sumatriptan ve naproksen), gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, yalnızca potansiyel yararın fetüsün potansiyel riskinden fazla olması halinde kullanılmalıdır. RUDİSTA, gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılmamalıdır çünkü prostaglandin sentezi inhibitörlerinin (naproksen dahil) insanlarda duktus arteriyozusun erken kapanmasına neden olduğu bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında, sumatriptan ve naproksenin gebelik sırasında tek başına veya kombinasyon halinde uygulanması, klinik olarak ilgili dozlarda gelişim toksisitesine (fetal malformasyon vakalarında artış, embriyofetal ve yavru ölümleri, azalmış embriyofetal büyüme) neden olmuştur.

Organogenez süresi boyunca hamile tavşanlara sumatriptanın naproksen sodyum ile birlikte (5/9, 25/45 veya 50/90 mg/kg/gün sumatriptan/naproksen sodyum) veya her bir ilacın tek başına (50/0 veya 0/90 mg/kg/gün sumatriptan/naproksen sodyum) oral yoldan uygulanması, tüm dozlarda toplam fetal anormallik vakalarında artışa ve tek başına veya kombinasyon halinde en yüksek sumatriptan ve naproksen dozunda spesifik malformasyon (50/90 mg/kg/gün grubunda kardiyak interventriküler septal defekt, 50/0 ve 0/90 mg/kg/gün gruplarında kaynaşmış kaudal vertebra) ve varyasyon vakalarında (akciğerin ara lobunun yokluğu, kafatasının düzensiz ossifikasyonu, yetersiz kemikleşmiş sternum) artışa neden olmuştur. Tavşanlarda gelişimsel toksisite için etkisiz bir doz belirlenmemiştir. En düşük etkili doz, maksimum insan günlük dozu (MHDD) olan 170 mg sumatriptan ve 1000 mg naproksen sodyumda (24 saatlik dönemde iki tablet RUDİSTA 85 mg/500 mg) elde edilenlerden daha az olan sumatriptan ve naproksen plazma maruziyetleri (EAA) ile ilişkili olan 5/9 mg/kg/gün sumatriptan/naproksen sodyumdur.

Sumatriptanın önceki gelişimsel toksisite çalışmalarında, organogenez periyodu sırasında hamile sıçanlara 250 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda oral uygulama, fetal kan damarı anormalliklerinin insidansında artış ve yavru sağkalımında azalma ile sonuçlanmıştır. Etkisiz en yüksek doz, mg/m² bazında 170 mg sumatriptanın MHDD'sinin yaklaşık 3 katı olan 60 mg/kg/gün olmuştur. Sumatriptanın organogenez periyodu sırasında hamile tavşanlara oral yoldan uygulanması, 50 mg/kg/gün dozda vasküler ve iskelet anormalliklerinde ve 100 mg/kg/gün dozda embriyofetalite vakalarında artışa neden olmuştur. Tavşanlarda gelişimsel toksisite için en yüksek etkisiz sumatriptan dozu 15 mg/kg/gün veya mg/m² bazında 170 mg sumatriptanın MHDD'sinin yaklaşık 2 katıdır.

Naproksen içeren ürünler sancı sırasında ve doğumda tavsiye edilmez çünkü prostaglandin sentezini inhibe edici etkisiyle naproksen fetal dolaşımı olumsuz etkileyebilir ve uterus kasılmalarını engelleyerek uterus kanaması riskini artırabilir. NSAİİ'lerle yapılan sıçan çalışmalarında, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, distosi ve gecikmiş doğum insidansında artış yavru sağkalımında ise azalma meydana gelmiştir.



Laktasyon dönemi

RUDİSTA'nın her iki aktif bileşeninin, sumatriptan ve naproksenin insan sütüne geçtiği rapor edilmiştir. RUDİSTA'nın emzirilen bebeklerde ciddi advers reaksiyon potansiyeli olması nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmenin mi yoksa ilacın mı bırakılacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

RUDİSTA ve etken maddelerinden bir olan sumatriptan için veri yoktur. Ancak diğer bir etken madde olan naproksen kullanımı için siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, fertilitéyi bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, naproksenin kesilmesi düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RUDİSTA baş dönmesine, halsizliğe veya uyuşukluğa neden olabilir. Bu semptomlar varsa araba sürülmemeli, makine kullanılmamalı veya uyanık olunması gereken herhangi bir iş yapılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hematolojik toksisite

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyon



Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, zayıf, uykulu veya yorgun hissetme, el veya ayak parmaklarınızda karıncalanma veya uyuşma

Bilinmiyor: Serebrovasküler olaylar, ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı, nöbetler

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Palpitasyon, boyun, boğaz, çene veya göğsünüzde ağrı, rahatsızlık veya sertlik

Bilinmiyor: Kardiyovasküler trombotik olaylar, aritmiler, kalp yetmezliği ve ödem, vazospazm reaksiyonları, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Aspirin duyarlılığına bağlı astım alevlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide yanması, mide bulantısı, ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Gİ kanama, ülserasyon ve perforasyon

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatotoksisite

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ciddi deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas gerginliği

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek toksisitesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Bilinmiyor: Serotonin sendromu

Klinik Çalışma Deneyimleri

Klinik araştırmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik araştırmalarında gözlemlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik araştırmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Yetişkinler

Aşağıda bildirilen advers reaksiyonlar, sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg ile yapılan klinik araştırmalara özgüdür. Naproksen ve sumatriptan ürünleri için tam reçete bilgilerine de bakınız.



Tablo 2, 2 plasebo kontrollü klinik çalışmada (Çalışma 1 ve 2) 1 doz çalışma ilacı alan yetişkin hastalarda meydana gelen advers reaksiyonları listelemektedir. Yalnızca sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg ile tedavi edilen herhangi bir grupta %2 veya daha fazla sıklıkta meydana gelen ve plasebo grubundan daha sık görülen advers reaksiyonlar Tablo 2'ye dahil edilmiştir.

Tablo 2. Migrenli Yetişkin Hastalarda Havuzlanmış Plasebo Kontrollü Çalışmalardaki Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyonlar				
	Sumatriptan+ Naproksen sodyum 85 mg/500 mg % (n=737)	Plasebo % (n=752)	Sumatriptan 85 mg % (n=735)	Naproksen Sodyum 500 mg % (n=732)
Sinir sistemi hastalıkları				
Baş dönmesi	4	2	2	2
Uykululuk hali	3	2	2	2
Parestezi	2	<1	2	<1
Gastrointestinal hastalıklar				
Bulantı	3	1	3	<1
Dispepsi	2	1	2	1
Ağız kuruluğu	2	1	2	<1
Ağrı ve diğer basınç hisleri				
Göğüs rahatsızlığı/göğüs ağrısı	3	<1	2	1
Boyun/boğaz/çene ağrısı/sıkışması/basıncı	3	1	3	1

Kontrollü klinik çalışmalardaki advers reaksiyon insidansı, hastaların cinsiyetinden veya yaşından etkilenmemiştir. Irkın advers reaksiyon insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmek için yeterli veri yoktu.

12 ila 17 yaş arası pediatrik hastalar

1 doz sumatriptan + naproksen sodyum 10 mg/60 mg, 30 mg/180 mg veya 85 mg/500 mg alan 12-17 yaş arası pediatrik hastaları değerlendiren plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, 10 mg/60 mg alan hastaların %13'ünde, 30 mg/180 mg alan hastaların %9'unda, 85 mg/500 mg alanların %13'ünde ve plasebo alanların %8'inde yan etkiler meydana gelmiştir. Sumatriptan + naproksen sodyum alan hiçbir hasta, denemeden çekilmeye neden olan advers reaksiyonlar yaşamamıştır. 12 ila 17 yaş arası pediatrik hastalarda advers reaksiyon insidansı, plasebo ile karşılaştırıldığında 3 dozun tamamında karşılaştırılabilir olmuştur. Tablo 3, sumatriptan + naproksen sodyum ile 12 ila 17 yaş arasındaki pediatrik hastalarda plasebo kontrollü bir



çalışmada %2 veya daha fazla sıklıkta meydana gelen ve plasebo grubundan daha sık görülen advers reaksiyonları listelemektedir.

Tablo 3. 12 ila 17 Yaş Arası Migrenli Pediyatrik Hastalarda Plasebo Kontrollü Bir Çalışmadaki Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyonlar	Sumatriptan + Naproksen sodyum 10 mg/60 mg % (n=96)	Sumatriptan + Naproksen sodyum 30 mg/180 mg % (n=97)	Sumatriptan + Naproksen sodyum 85 mg/500 mg % (n=152)	Plasebo % (n=145)
Vasküler Sıcak basması	0	2	<1	0
Kas-iskelet sistemi Kas gerginliği	0	0	2	0

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hastalar (N=670), önemli advers etkiler olmadan 140 ila 300 mg sumatriptan içeren tek oral dozlar almıştır. Gönüllüler (N=174), ciddi advers etkiler olmadan 140 ila 400 mg'lık tek oral dozlar almıştır.

Hayvanlarda sumatriptan aşırı dozu ölümcül olmuştur ve konvülsiyonlar, titreme, felç, hareketsizlik, pitoz, ekstremitelerde eritem, anormal solunum, siyanoz, ataksi, midriyazis, salivasyon ve lakrimasyon ile kendini göstermiştir.

Akut NSAİİ aşırı dozlarını takip eden semptomlar tipik olarak uyuklama, uyuşukluk, mide bulantısı, kusma ve epigastrik ağrı ile sınırlıdır. Gastrointestinal kanama meydana gelmiştir. Hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma meydana gelmiştir, ancak bunlar nadirdir (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ doz aşımının ardından hastalara semptomatik ve destekleyici bakım veriniz. Spesifik bir antidotu yoktur. Uygulamadan sonraki dört saat içinde görülen semptomatik hastalarda veya



fazla doz aşımı olan hastalarda (önerilen dozun 5 ila 10 katı) kusturma ve/veya aktif kömür (kg başına, yetişkinlerde 60 ila 100 gram, pediatrik hastalarda 1 ila 2 gram) ve/veya ozmotik katartik düşününüz. Hemodiyaliz, proteine yüksek oranda bağlanması nedeniyle naproksenin plazma konsantrasyonunu azaltmaz. Hemodiyaliz veya periton diyalizinin sumatriptanın serum konsantrasyonları üzerinde ne gibi bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Zorlu diürez, idrarın alkalileşmesi, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon, yüksek protein bağlanması nedeniyle yararlı olmayabilir.

Doz aşımı tedavisi hakkında ek bilgi için bir zehir kontrol merkezine başvurunuz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif serotonin (5HT₁) agonistleri

ATC kodu: N02CC

Etki Mekanizması

RUDİSTA, sumatriptan ve naproksen içerir.

Sumatriptan, klonlanmış 5-HT_{1B/1D} reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Sumatriptan, migren baş ağrısının tedavisinde muhtemelen terapötik etkilerini, kafa içi kan damarları ve trigeminal sistemin duyu sinirleri üzerindeki 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinde agonist etkiler yoluyla gösterir, bu da kraniyal damar daralmasına ve nöropeptit salımının inhibisyonuna neden olur.

RUDİSTA'nın analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri vardır. Diğer NSAİİ'lerinki gibi RUDİSTA'nın etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak siklooksijenazın (COX-1 ve COX-2) inhibisyonunu içerir.

Naproksen, *in vitro* olarak güçlü bir prostaglandin sentezi inhibitörüdür. Tedavi sırasında ulaşılan naproksen konsantrasyonları *in vivo* etkiler yaratmıştır. Prostaglandinler, afferent sinirleri duyarlı hale getirir ve hayvan modellerinde ağrıyı indüklemeye bradikininin etkisini güçlendirir. Prostaglandinler, inflamasyon araçlarıdır. Naproksen, prostaglandin sentezinin bir inhibitörü olduğundan, etki şekli periferik dokulardaki prostaglandinlerin azalmasına bağlı olabilir.

Farmakodinamik

Bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, günde bir kez 220 mg naproksen ile düşük dozda hızlı salımlı aspirinin (81 mg) birlikte 10 günlük eşzamanlı uygulamasında, 10. gündeki dozun ardından 24 saatte serum tromboksan B2 inhibisyonu ile ölçülen aspirinin antiplatelet aktivitesi ile bir etkileşim göstermiştir [%98,7 (tek başına aspirin) vs. %93,1 (naproksen ve aspirin)]. Etkileşim, 11. günde naproksenin kesilmesinden sonra bile gözlemlenmiştir (aspirin dozu devam ederken) ancak 13. günde normale dönmüştür. Aynı çalışmada, etkileşim, naproksen aspirinden 30



dakika önce uygulandığında daha yüksek [%98,7'ye karşı %87,7] ve naproksenden 30 dakika önce aspirin uygulandığında minimumdur [%98,7'ye karşı %95,4].

Düşük dozda hızlı salımlı aspirin ile günde iki kez 220 mg naproksen uygulamasının ardından (aspirinden 30 dakika önce verilen ilk naproksen dozu), etkileşim 10. gün dozunu takip eden 24 saatte minimal olmuştur [%98,7'ye karşı %95,7]. Bununla birlikte, etkileşim 11. günde naproksenin (arınma) kesilmesinden sonra daha belirgindir [%98,7'ye karşı %84,3] ve 13. günde tamamen normale dönmemiştir [%98,5'e karşı %90,7] (bkz. Bölüm 4.5).

Kan basıncı

Randomize, çift kör, paralel grup, aktif kontrol denemesinde 6 ay boyunca aralıklı olarak uygulanan sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg, normotansif yetişkin popülasyonda (n=122) kan basıncını artırmamıştır. Bununla birlikte, hipertansiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda 5-HT₁ agonistleri ve NSAİİ'ler ile kan basıncında önemli yükselmeler bildirilmiştir.

Klinik Çalışmalar

Yetişkinler

Sumatriptan + naproksen sodyumun yetişkinlerde auralı veya aurasız akut migren tedavisinde etkililiği, karşılaştırma tedavileri olarak plasebo ve sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg'ın her bir aktif bileşenini kullanan (sumatriptan ve naproksen sodyum) 2 randomize, çift kör, çok merkezli, paralel grup denemesinde gösterilmiştir (Çalışma 1 ve Çalışma 2). Bu 2 denemeye kaydedilen hastalar ağırlıklı olarak kadın (%87) ve beyaz (%88) olup, ortalama yaş 40'tır (aralık: 18 ila 65 yaş). Hastalara, orta ila şiddetli ağırlı migreni 1 tablet ile tedavi etmeleri talimatı verilmiştir. Dozdan sonraki 2 saat içinde hiçbir kurtarma ilacına izin verilmemiştir. Hastalar, 1 doz çalışma ilacını aldıktan 2 saat sonra baş ağrılarını değerlendirmişlerdir; baş ağrısı rahatlaması, baş ağrısı şiddetinde orta veya şiddetli ağrıdan hafif veya ağrısız duruma bir azalma olarak tanımlanmıştır. Mide bulantısı, fotofobi ve fonofobi ile ilişkili semptomlar da değerlendirilmiştir. Baş ağrısı şiddetinde orta veya şiddetli ağrıdan, hafif, orta veya şiddetli ağrı geri dönüşü olmadan ve doz sonrası 24 saat boyunca kurtarma ilacı kullanılmadan dozdan 2 saat sonra baş ağrısı şiddetinde orta veya şiddetli ağrıdan ağrısız duruma azalma, sürekli ağrısız durum olarak tanımlanmıştır. Çalışma 1 ve 2'nin sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir. Her iki çalışmada da, tedaviden 2 saat sonra baş ağrısı hafifleyen hastaların yüzdesi, sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg (%65 ve %57) alan hastalarda plasebo alanlara (%28 ve %29) kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir.

Ayrıca, doz sonrası 24 saat boyunca diğer ilaçları kullanmadan ağrısız kalan hastaların yüzdesi tek doz sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg (%25 ve %23) alan hastalar arasında plasebo (%8 ve %7) veya tek başına sumatriptan (%16 ve %14) veya naproksen sodyum (%10) alanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olmuştur.



Tablo 4. Tedaviden sonra 2 saatlik ağrı rahatlaması yaşayan ve sürekli ağrısız durumda olan yetişkin hastaların yüzdesi^a

	Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg	Sumatriptan 85 mg	Naproksen Sodyum 500 mg	Plasebo
2 saatlik ağrı rahatlaması				
Çalışma 1	%65 ^b n=364	%55 n=361	%44 n=356	%28 n= 360
Çalışma 2	%57 ^b n=362	%50 n=362	%43 n=364	%29 n=382
Sürekli ağrısız durum (2 ila 24 saat)				
Çalışma 1	%25 ^c n=364	%16 n=361	%10 n=356	%8 n= 360
Çalışma 2	%23 ^c n=362	%14 n=362	%10 n=364	%7 n=382

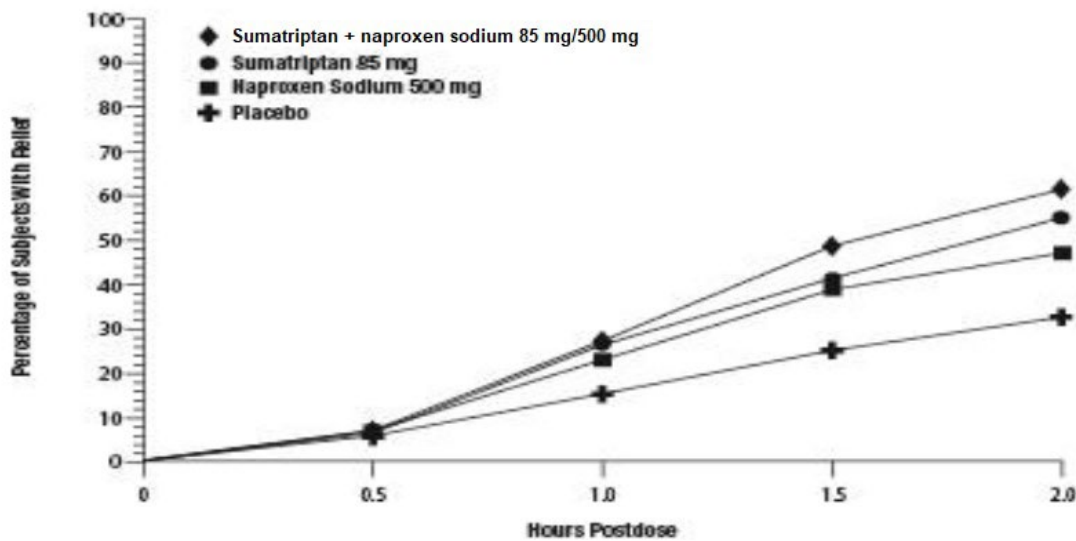
^a P değerleri yalnızca önceden belirlenmiş karşılaştırmalar için verilmiştir.

^b P<0,05 vs. plasebo ve sumatriptan.

^c P<0,01 vs. plasebo, sumatriptan ve naproksen sodyum.

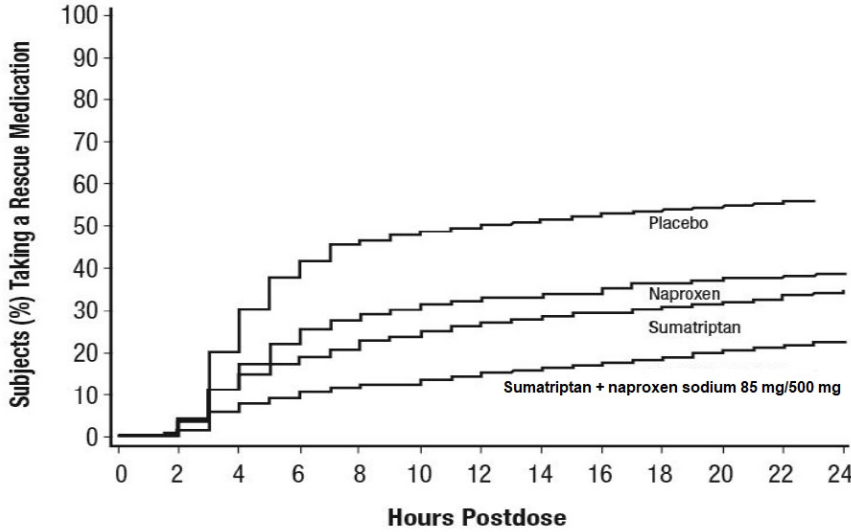
Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg ile tedaviyi izleyen 2 saat içinde ilk baş ağrısı hafifleyen hastaların yüzdesi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1. 2 saat içerisinde ilk baş ağrısı hafifleyen yetişkin hastaların yüzdesi



Plasebo ile karşılaştırıldığında, sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg uygulamasından 2 saat sonra fotofobi, fonofobi ve bulantı insidansında azalma olmuştur. İlk 24 saatte bir kurtarma ilacı alma olasılığının tahmini Şekil 2'de gösterilmektedir.

Şekil 2. İlk dozu takip eden 24 saat içinde bir kurtarma ilacı alan yetişkinlerin tahmini olasılığı^a



^a Kaplan-Meier grafiği, 24 saate kadar sansürlenmiş ek tedavileri kullanmayan hastalarla etkililik kanıtı sağlayan 2 klinik kontrollü çalışmada elde edilen verilere dayanmaktadır. Grafik ayrıca ilk doza yanıt vermeyen hastaları da içermektedir. Dozdan sonraki 2 saat içinde hiçbir kurtarma ilacına izin verilmemiştir.

Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg, auranın varlığına, tedaviden önceki baş ağrısının süresine, denegin cinsiyeti, yaşı veya kilosuna veya oral kontraseptiflerin veya yaygın migren profilaktik ilaçlarının (örn. beta blokerler, anti-epileptik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar) birlikte kullanımına bakılmaksızın plaseboda daha etkili olmuştur.

12 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalar

Sumatriptan + naproksen sodyumun 12 ila 17 yaşındaki pediyatrik hastalarda auralı veya aurasız akut migren tedavisinde etkililiği, 3 doz sumatriptan + naproksen sodyum ve plaseboyu karşılaştıran randomize, çift kör, çok merkezli, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir (Çalışma 3). Bu denemeye kaydedilen hastalar çoğunlukla kadın (%59) ve beyaz (%81) olup, ortalama yaşları 15'tir.

Hastaların, tedavi edilmedikleri dönemde genellikle 3 saat veya daha uzun süren auralı veya aurasız en az 6 aylık migren atakları öyküsü olması gerekmektedir. Tek kör, plasebo çalışma aşamasını takiben, plaseboya yanıt vermeyenler, tek bir sumatriptan + naproksen sodyum 10 mg/60 mg, 30 mg/180 mg, 85 mg/500 mg veya plasebo dozu alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastalara orta ile şiddetli derecede baş ağrısı olan tek bir migren atağını tedavi etmeleri talimatı verilmiştir. Dozdan sonraki 2 saat içinde hiçbir kurtarma ilacına izin



verilmemiştir. Hastalar, 1 doz çalışma ilacını aldıktan 2 saat sonra baş ağrılarını değerlendirmişlerdir. Dozdan 2 saat sonra baş ağrısı şiddetinde orta veya şiddetli ağrıdan ağrısız duruma bir azalma iki saatlik ağrısız dönem olarak tanımlanmıştır.

Sonuçlar Tablo 5'te özetlenmiştir. Dozdan 2 saat sonra ağrısız olan hastaların yüzdesi, 3 sumatriptan + naproksen sodyum dozundan herhangi birini alan hastalar arasında, plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olmuştur.

Tablo 5. Çalışma 3'te Tedaviden Sonra 2 Saatte Ağrısız Yanıtı olan 12 ila 17 Yaş Arası Pediyatrik Hastaların Yüzdesi^a

Sonlanım noktası	Sumatriptan + naproksen sodyum 10 mg/60 mg (n=96)	Sumatriptan + naproksen sodyum 30 mg/180 mg (n=97)	Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg (n=152)	Plasebo (n=145)
2 saatlik ağrısız dönem	%29 ^b	%27 ^b	%24 ^b	%10

^a P değerleri yalnızca önceden belirlenmiş karşılaştırmalar için verilmiştir.

^b P<0,01 vs. plasebo.

Dozdan 2 ila 24 saat sonra diğer ilaçları kullanmadan ağrısız kalan pediyatrik hastaların yüzdesi, tek doz sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg uygulamasından sonra plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur. Tek doz 10 mg/60 mg veya 30 mg/180 mg alan pediyatrik hastaların daha büyük bir yüzdesi, plaseboya kıyasla dozdan 2 ila 24 saat sonra ağrısız durumda kalmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında, 85 mg/500 mg'lık tek bir doz uygulamasından 2 saat sonra fotofobi ve fonofobi insidansı önemli ölçüde azalırken, mide bulantısı insidansı benzer olmuştur. Plaseboya kıyasla 10 mg/60 mg veya 30 mg/180 mg tek doz uygulamasından 2 saat sonra fotofobi, fonofobi ve bulantı insidansında azalma olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sumatriptan, sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg olarak verildiğinde, tek başına sumatriptan süksinat 100 mg tabletlere benzer bir ortalama C_{max} değerine sahiptir. Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg olarak verildiğinde sumatriptanın medyan T_{max} değeri, sumatriptan süksinat 100 mg tabletlerden (medyan T_{max} 1,5 saat) biraz farklı olarak 1 saattir (aralık: 0,3 ila 4 saat). Sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg olarak verildiğinde naproksen, naproksen sodyum 550 mg tabletlerden yaklaşık %36 daha düşük bir C_{max}'a ve 5



saatlik bir medyan T_{max} 'a sahiptir (aralık: 0,3 ila 12 saat), bu da, naproksen sodyum tablet 550 mg'dan yaklaşık 4 saat sonraya denk gelmektedir. Sumatriptan ve naproksen için EAA değerleri sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg için sumatriptan süksinat 100 mg tablet veya naproksen sodyum 550 mg tabletle karşılaştırıldığında benzerdir. 16 denekte yapılan çapraz geçişli bir denemede, sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg olarak uygulanan her iki bileşenin farmakokinetiği, bir migren atağı sırasında ve migrensiz bir dönemde benzer olmuştur.

Sumatriptanın biyoyararlanımı, temel olarak presistemik eliminasyona (ilk geçiş etkisi) ve kısmen de eksik absorpsiyona bağlı olarak yaklaşık %15'tir.

Naproksen, %95 *in vivo* biyoyararlanımı ile gastrointestinal sistemden absorbe edilir.

Yiyeceklerin, sumatriptan + naproksen sodyum olarak uygulanan sumatriptan veya naproksenin biyoyararlanımı üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır, ancak sumatriptanın T_{max} 'ını yaklaşık 0,6 saat geciktirmiştir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma %14 ila %21'dir. Sumatriptanın diğer ilaçların protein bağlanması üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Sumatriptanın dağılım hacmi 2,7 L/kg'dır.

Naproksenin dağılım hacmi 0,16 L/kg'dır. Tedavi dozlarında naproksenin %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. 500 mg/gün'den daha yüksek naproksen dozlarında, yüksek dozlarda plazma protein bağlanmasının doyunluğundan kaynaklanan klirensteki artışa bağlı olarak plazma seviyelerinde orantısaldan daha az bir artış vardır (ortalama dip değer C_{ss} =36,5, 49,2, ve 56,4 mg/L [sırasıyla 500-; 1.000-; ve 1.500-mg'lık günlük naproksen dozları ile]). Bununla birlikte, bağlanmamış naproksen konsantrasyonu, dozla orantılı olarak artmaya devam etmektedir.

Biyotransformasyon:

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

Naproksen, büyük ölçüde 6-0-desmetil naproksene metabolize olur ve hem ana hem de metabolitler metabolize edici enzimleri indüklemeyiz.

Eliminasyon:

Sumatriptanın eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Ağızdan uygulanan radyoaktif işaretli ^{14}C -sumatriptan büyük ölçüde renal yoldan atılır (yaklaşık %60), yaklaşık %40'ı dışkıda bulunur. İdrarda atılan radyoaktif işaretli sumatriptan dozunun çoğu, her ikisi de inaktif olan majör metabolit indol asetik asit (IAA) veya IAA glukuroniddir. Dozun yüzde üçü değişmemiş sumatriptan olarak geri kazanılabilir.



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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Geriatrik hastalarda sumatriptan + naproksen sodyumun farmakokinetiği çalışılmamıştır. Yaşlı hastaların karaciğer fonksiyonlarında azalma ve böbrek fonksiyonlarında azalma olma olasılığı daha yüksektir.

Yaşlılarda (ortalama yaş: 72 yıl, 2 erkek ve 4 kadın) ve migren hastalarında (ortalama yaş: 38 yıl, 25 erkek ve 155 kadın) oral sumatriptanın farmakokinetiği sağlıklı erkek deneklerdekine (ortalama yaş: 30 yıl) benzer olmuştur.

Çalışmalar, naproksenin toplam plazma konsantrasyonunun değişmemiş olmasına rağmen, toplam konsantrasyonun <%1'ini temsil eden bağlanmamış plazma fraksiyonunun yaşlılarda arttığını göstermektedir (dip değer naproksen ile bağlanmama aralığı, yaşlı kişilerde %0,12 ila %0,19 iken, genç kişilerde %0,05 ila %0,075'tir).

Pediyatri

Bir farmakokinetik çalışma, 12-17 yaş arası (n=24) pediyatrik hastalarda 3 doz sumatriptan + naproksen sodyumu yetişkinlerle (n=26) karşılaştırmıştır. Sumatriptanın EAA ve C_{max}'ı, yetişkin deneklere (n=8) kıyasla 12-17 yaş arası pediyatrik hastalarda (n=7) tek bir sumatriptan + naproksen sodyum 10 mg/60 mg dozunu takiben %50-60 daha yüksektir ve pediyatrikde yetişkinlere göre tek bir sumatriptan + naproksen sodyum 30 mg/180 mg veya 85 mg/500 mg dozunu takiben %6-26 daha yüksektir. Naproksenin farmakokinetik parametreleri pediyatri ve yetişkinler arasında benzerdir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin sumatriptan + naproksen sodyumun farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Naproksen ve metabolitleri ve konjugatları birincil olarak böbrek tarafından atıldığından, naproksen metabolitlerinin böbrek yetmezliği varlığında birikme potansiyeli vardır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda naproksen eliminasyonu azalır (bkz. Bölüm 4.4).



Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin sumatriptan + naproksen sodyumun farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sağlıklı deneklerle (n=8) cinsiyet, yaş ve kilo açısından eşleştirilen orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (n=8) yapılan bir çalışmada, karaciğer yetmezliği olan hastalarda sumatriptanın EAA ve C_{max} değerlerinde yaklaşık %70 artış görülürken, T_{max}, sağlıklı deneklere kıyasla 40 dakika erken olarak kaydedilmiştir. Sumatriptanın şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Cinsiyet

5 farmakokinetik çalışmanın havuzlanmış bir analizinde, sumatriptan + naproksen sodyumun sistemik maruziyeti üzerinde cinsiyetin bir etkisi olmamıştır.

İrk

İrkin sumatriptan + naproksen sodyumun farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sumatriptanın sistemik klirensi ve C_{max}'ı siyah (n=34) ve beyaz (n=38) sağlıklı erkek deneklerde benzer olmuştur.

İlaç Etkileşim Çalışmaları

Aspirin

Naproksen, aspirin (>1 gram/gün) ile birlikte uygulandığında, naproksenin proteinlere bağlanması azalmıştır, ancak serbest naproksenin klirensi değişmemiştir. Bir NSAİİ olan naproksenin aspirin ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri için Tablo 1'e bakınız (bkz. Bölüm 4.5).

Propranolol

Günde iki kez verilen propranolol 80 mg, sumatriptan farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir. Bir beta bloker olan propranololün sumatriptan + naproksen sodyum ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri için Tablo 1'e bakınız (bkz. Bölüm 4.5).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu

Karsinogenez

Sumatriptan + naproksen sodyumun karsinogenik potansiyeli araştırılmamıştır.

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinogenesis çalışmaları, sumatriptan, 160 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda sırasıyla 78 ve 104 hafta süreyle oral olarak uygulanmıştır. Test edilen en yüksek dozlar, mg/m² bazında 170 mg sumatriptanın maksimum insan günlük dozunun (MHDD) yaklaşık 5 (fare) ve 9 (sıçan) katıdır (24 saatlik periyotta iki tablet sumatriptan + naproksen sodyum 85 mg/500 mg).

Naproksenin karsinogenik potansiyeli, sıçanlarda 8, 16 ve 24 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık bir oral karsinogenesis çalışmada ve 8 mg/kg/gün dozunda sıçanlarda başka bir 2 yıllık oral karsinogenesis çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da tümörjenite kanıtı



bulunamamıştır. Test edilen en yüksek doz mg/m² bazında MHDD (1.000 mg) naproksenden daha azdır.

Mutajenez

Sumatriptan ve naproksen sodyum tek başına ve kombinasyon halinde test edilmiştir ve *in vitro* bakteriyel ters mutasyon testinde ve farelerde *in vivo* mikronükleus testinde negatif çıkmıştır.

Sumatriptan ve naproksen sodyum kombinasyonu, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda bir *in vitro* fare lenfoma tk deneyinde negatif gelmiştir. Bununla birlikte, ayrı *in vitro* fare lenfoma timidin kinaz testi, naproksen sodyum tek başına metabolik aktivasyon varlığında tekrarlanabilir şekilde pozitif gelmiştir.

Tek başına ve sumatriptan ile kombinasyon halinde naproksen sodyum, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda memeli hücrelerinde bir *in vitro* klastojenite testi pozitif çıkmıştır. Kombinasyon için klastojenik etki bu deneyde tekrarlanabilir olmuştur ve tek başına naproksen sodyum ile gözlemlenenden daha büyüktür. Sumatriptan tek başına bu testlerde negatiftir.

Gönüllü insanlarda sumatriptan + naproksen sodyum ile 7 gün boyunca günde iki kez dozlaşmanın ardından periferik kan lenfositlerinde kromozomal anormallikler indüklenmemiştir.

Önceki çalışmalarda, sumatriptan tek başına *in vitro* (bakteriyel ters mutasyon [Ames], Çin hamsteri V79/HGPRT'de gen hücresi mutasyonu, insan lenfositlerinde kromozomal anormallik) ve *in vivo* (sıçan mikronükleusu) deneylerde negatif gelmiştir.

Fertilite Bozukluğu

Sumatriptan + naproksen sodyumun hayvanlarda doğurganlık üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Sumatriptan (5, 50, 500 mg/kg/gün) erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme döneminden önce ve bu süre boyunca oral yoldan uygulandığında, 5 mg/kg/gün'den (mg/m² bazında 170 mg MHDD'den daha az) daha yüksek dozlarla tedavi edilen hayvanlarda çiftleşmedeki azalmaya sekonder olarak doğurganlıkta ilaca bağlı bir azalma olmuştur. Bu bulgunun erkek veya kadın üzerindeki bir etkiden mi yoksa her ikisinden mi kaynaklandığı net değildir.

Hayvan Toksikolojisi ve/veya Farmakolojisi

Kornea Opasiteleri

Oral sumatriptan alan köpekler, kornea epitelinde kornea opasiteleri ve kusurlar geliştirmiştir. Kornea opasiteleri, test edilen en düşük doz olan 2 mg/kg/gün'de görülmüştür ve 1 aylık tedaviden sonra mevcuttur. Kornea epitelindeki kusurlar 60 haftalık bir çalışmada kaydedilmiştir. Bu toksisiteler için daha önceki incelemeler yapılmamıştır ve etkisiz dozlar belirlenmemiştir. Test edilen en düşük doz, mg/m² bazında sumatriptanın MHDD'sinden (170 mg) daha azdır.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kalsiyum Hidrojen Fosfat (Susuz)

Sodyum Hidrojen Karbonat

Mikrokristalin Selüloz (Tip 101)

Mikrokristalin Selüloz (Tip 102)

Kroskarmelloz Sodyum

Povidon (K30)

Sodyum Klorür

Talk

Magnezyum Stearat

Film kaplama (Aquarius Preferred HSP BPP317114 Blue)

Hidroksipropil Metilselüloz

Kopovidon

Titanyum Dioksit

Polidekstroz

Polietilen glikol

FD&C Blue 2 Lake (35-42%)

FD&C Blue 2 Lake (12-14%)

Kaprilik Kaprik Trigliserit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

6 ve 9 film kaplı tablet içeren Alüminyum folyo/Alüminyum folyo blister ambalaj.



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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2023/361

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

