

Sumaxpro

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg + 500 mg

85 mg + 500 mg

SUMAXPRO

succinato de sumatriptana + naproxeno sódico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 50 mg de sumatriptana (base) e 500 mg de naproxeno sódico; ou com 85 mg de sumatriptana (base) e 500 mg de naproxeno sódico. Embalagem contendo 02 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 70 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 50 mg de sumatriptana base) e 500 mg de naproxeno sódico.

Ou

Cada comprimido contém 119 mg de succinato de sumatriptana (equivalente a 85 mg de sumatriptana base) e 500 mg de naproxeno sódico

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, corante laca azul brilhante, povidona, croscopovidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, talco, hipromelose e macrogol.

III- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para tratamento agudo das crises de enxaqueca com ou sem aura em adultos.

SUMAXPRO não está indicado para profilaxia da enxaqueca nem para tratamento de enxaqueca hemiplégica ou basilar e não é indicado para outros tipos de cefaleia. Sua segurança e a eficácia não foram estabelecidas para tratamento de cefaleias em salvas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados dos vários estudos clínicos indicam que a associação de succinato de sumatriptana com naproxeno sódico é útil e eficaz no tratamento agudo da enxaqueca tanto no aumento da taxa de melhora aguda, como na obtenção de uma resposta terapêutica prolongada, achados estes consistentes com as considerações multimecânicas, e com a meia-vida longa do naproxeno (12 -17 horas).

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos de grupos paralelos, replicados, envolvendo 2956 pacientes compararam a eficácia da associação sumatriptana/naproxeno, com sumatriptana em monoterapia, com naproxeno isolado e com placebo, reportando os resultados em termos de proporção de pacientes cuja intensidade da dor foi reduzida de moderada e intensa para nenhuma ou leve, dentro de duas e quatro horas após o tratamento. O Estudo 1 envolveu 1461 pacientes avaliados e o Estudo 2 envolveu 1495 pacientes e foram conduzidos em 118 centros. Os pacientes foram randomizados para receberem um comprimido da associação sumatriptana 85 mg/naproxeno sódico 500 mg, um comprimido de sumatriptana 85 mg, um comprimido de naproxeno sódico 500 mg ou um comprimido de placebo. Os pacientes eram predominantemente do sexo feminino e caucasianos, com idade média de 40 anos (variando de 18 a 65 anos) e deveriam tomar a medicação do estudo que lhe era atribuída (um comprimido) quando a intensidade da dor fosse de moderada a intensa. Não era permitida medicação de resgate dentro das duas primeiras horas após a tomada da medicação. Os resultados desses dois estudos controlados mostraram que, em ambos, uma maior porcentagem de pacientes tratados com a associação obteve melhora da cefaleia em duas horas após o tratamento (65% e 57%) em comparação com a sumatriptana em monoterapia (55% e 50%; $P=0,009$ e $P=0,002$), com naproxeno sódico isolado (44% e 43%), e com placebo (28% e 29%; $P<0,001$). Também a porcentagem de pacientes com melhora mantida da cefaleia sem uso de medicação de resgate no período de 24 horas pós-tratamento foi significativamente maior entre os pacientes que receberam a associação (48% e 44%) do que naqueles tratados com sumatriptana (35% e 33%; $P<0,001$ em ambos os estudos), naproxeno sódico (30% e 28%) e placebo (18% e 17%; $P<0,001$ e $P=0,02$). Como era de se esperar, a associação sumatriptana/naproxeno sódico foi mais efetiva do que os seus componentes administrados isoladamente em monoterapia em relação ao placebo. [Brandes JL, *et al. JAMA* 2007;297(13):1443-54].

Outro estudo multicêntrico (32 centros), randomizado, duplo-cego avaliou a eficácia e a tolerabilidade da administração combinada de sumatriptana 50 mg com naproxeno sódico 500 mg no tratamento agudo de uma crise de enxaqueca em comparação com os agentes isolados e com o placebo em 965 pacientes (250 pacientes no grupo tratado com a combinação, 226 tratados com sumatriptana, 248 com naproxeno sódico e 241 com placebo). Uma resposta de melhora mantida da dor em 24 horas - desfecho primário - (nenhuma dor maior do que leve nas primeiras duas horas, nenhuma medicação de resgate por 24 horas e ausência de recorrência de dor moderada ou intensa dentro de 24 horas pós-administração) foi observada em 46% dos pacientes tratados com a combinação sumatriptana/naproxeno, em 29% dos que receberam sumatriptana 50 mg, em somente 25% dos tratados com naproxeno 500 mg e em 17% dos que tomaram placebo ($P<0,001$). Duas horas após o uso da medicação, significativamente mais participantes (65%) obtiveram melhora da cefaleia com a combinação de sumatriptana 50 mg/naproxeno sódico 500 mg em comparação com os demais tratamentos isolados e com o placebo (49% com sumatriptana, 46% com naproxeno e 27 com placebo - $P<0,001$). Resultados similares foram verificados para “ausência de dor às 2 horas” e “ausência mantida de dor” ($P<0,001$). A recorrência da cefaleia foi reportada por 29% dos pacientes tratados com a combinação, por 41% dos tratados com sumatriptana isolada ($P=0,048$), por 47% dos tratados com naproxeno ($P=0,0035$) e por 38% dos que receberam placebo ($P=0,08$). [Smith T, *et al. Headache*; 2005; 45:983–91].

Vários outros estudos controlados com placebo mostraram resultados similares favoráveis à associação succinato de sumatriptana/naproxeno sódico, confirmando sua eficácia superior.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SUMAXPRO é uma associação com doses fixas de succinato de sumatriptana, um agonista seletivo do receptor 5-hidroxitriptamina-1-(5-HT_{1D}) com ação vascular, e o naproxeno sódico, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) membro do grupo do ácido arilacético.

O succinato de sumatriptana é quimicamente denominado como succinato de 3-[2-(dimetilamino) etil]-N-metilindol-5-metanosulfonamida (1:1). Sua fórmula empírica é $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_6O_4$, com peso molecular de 413,5. Apresenta-se na forma de um pó branco a quase branco, rapidamente solúvel em água e em solução salina.

O naproxeno sódico é quimicamente denominado como sal sódico do ácido (S)-6-metoxi- α -metil-2-naftaleneacético. Sua fórmula empírica é $C_{14}H_{13}NaO_3$, com peso molecular de 252,23. Apresenta-se na forma de um sólido cristalino branco amarelado, facilmente solúvel em água a pH neutro.

Farmacodinâmica

Sua farmacodinâmica é baseada nas ações dos seus componentes – sumatriptana e naproxeno – que se complementam de modo sinérgico na terapia da enxaqueca.

Mecanismo de ação

SUMAXPRO contém sumatriptana, um agonista do receptor 5-HT₁ que media a vasoconstrição da artéria basilar humana e a vasculatura da dura-máter humana, as quais se correlacionam com a melhora da cefaleia da enxaqueca. Também contém naproxeno, um AINE que inibe a síntese de mediadores inflamatórios. Desta forma, tanto a sumatriptana como o naproxeno contribuem para a melhora da enxaqueca através de mecanismos de ação farmacologicamente distintos.

A sumatriptana atua seletivamente nos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Embora tenha efeitos muito discretos sobre outros receptores 5-HT₁, não tem essencialmente afinidade nem atividade farmacológica sobre outros receptores de serotonina 5-HT₂, 5-HT₃ ou 5-HT₄ ou sobre outros tipos de receptores (dopamina₁, dopamina₂, muscarínicos, histamina, benzodiazepínicos ou α_1 , α_2 ou β -adrenérgico). A sumatriptana é cerca de cinco vezes mais potente sobre os receptores 5-HT_{1D} (o mais comum subtipo de receptores de serotonina no cérebro) do que sobre os receptores 5-HT_{1A}. Além de causar vasoconstrição, o fármaco inibe a estimulação dos nervos nociceptivos sensoriais no sistema trigeminovascular que pode estar envolvido nos mecanismos de modulação central da dor. Desta forma, a sumatriptana tem três potenciais mecanismos de ação: vasoconstrição craneana, inibição neuronal periférica e inibição de transmissão através de neurônios de segunda ordem do complexo trigeminocervical. Estas ações inibem os efeitos dos aferentes trigêmeos nociceptivos ativados e controlam o ataque agudo de enxaqueca.

O naproxeno sódico é um AINE com propriedades analgésicas e antipiréticas. O sal sódico do naproxeno foi desenvolvido como uma formulação rapidamente absorvida do naproxeno para uso como analgésico. O exato mecanismo pelo qual um AINE funciona no tratamento da enxaqueca ainda permanece controverso. Esses agentes inibem a síntese de prostaglandinas, a síntese de radicais livres e superóxido, bem como promovem inibição parcial da agregação plaquetária secundária à inibição de tromboxano A₂. A inibição dos precursores de prostaglandina é mediada pela inibição reversível das enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e 2). Além disso, o naproxeno revelou uma elevada afinidade de ligação às estruturas nociceptivas

no corno dorsal e nos núcleos do tronco cerebral. O naproxeno, como um AINE, tornou-se importante para o tratamento da enxaqueca, em parte porque não gera um ciclo de dependência. Os AINEs são analgésicos que podem ser testados em modelos de dor aguda, e esta propriedade pôde ser demonstrada como independente da inibição da síntese de prostaglandinas, que é a ação farmacológica comum dos fármacos dessa classe. Estão surgindo evidências de que as propriedades analgésicas são mais bem explicadas por uma ação central dos AINEs.

Farmacocinética

A farmacocinética da associação foi bem estudada tanto em relação aos componentes isolados como em conjunto. Embora a combinação sumatriptana/naproxeno compartilhe um perfil farmacológico similar com os seus componentes individuais, sua farmacocinética é distinta.

- **pk:** a constante de ionização prevista para a sumatriptana – pKa – é de 17,14 (25°C). Não foram encontradas menções na literatura sobre o pKa do naproxeno.

- **Meia-vida biológica:** após a administração oral da associação de succinato de sumatriptana (85 mg) com naproxeno sódico (500 mg), a meia-vida de sumatriptana foi de aproximadamente duas horas (15% a 43% CV) e a do naproxeno foi cerca de 19 horas (13% a 15% CV).

No estudo de biodisponibilidade relativa realizado, a meia-vida de eliminação da sumatriptana foi de 3,621 horas (58,308% CV) e para o naproxeno, a meia-vida de eliminação foi de 18,348 horas (16,238% CV).

- **Absorção e biodisponibilidade:** a concentração máxima de sumatriptana após administração da associação sumatriptana/naproxeno ocorreu aproximadamente em uma hora (mediana, variando de 0,3 a 4,0 horas); a do naproxeno ocorreu em cerca de cinco horas (mediana, variando de 0,3 a 12 horas). Quando comparada com os produtos isolados, a associação sumatriptana/naproxeno mostrou um T_{max} para o naproxeno quatro horas mais tarde, enquanto o T_{max} para a sumatriptana foi similar. Não houve qualquer efeito do gênero na exposição dos fármacos da associação de acordo com uma análise dos estudos de farmacocinética. A média da concentração máxima (C_{max}) de sumatriptana quando administrada em associação é similar à da sumatriptana dada como comprimido isolado de 100 mg. Por outro lado, a concentração máxima de naproxeno foi 36% mais baixa do que a dos comprimidos de 550 mg de naproxeno. Não houve efeito do gênero na exposição dos fármacos administrados em associação. A associação sumatriptana/naproxeno teve uma área sob a curva (ASC) similar à dos produtos isolados; não houve efeito do gênero na exposição dos fármacos administrados em associação.

A biodisponibilidade dos componentes da associação quando administrada por via oral é de 15% para a sumatriptana, devido ao metabolismo pré-sistêmico (de primeira passagem) e absorção incompleta, e de 95% para o naproxeno, que é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. A biodisponibilidade não é afetada de forma significativa pela presença de alimento, mas o tempo para a concentração máxima (T_{max}) de sumatriptana foi retardado em 0,6 horas. A associação sumatriptana/naproxeno pode ser administrada independentemente da presença ou não de alimentos. Em resumo, comparando com comprimidos convencionais orais de sumatriptana e naproxeno sódico, a administração da formulação de dissolução rápida da combinação sumatriptana/naproxeno foi associada com um aumento mais rápido nas concentrações de sumatriptana e um retardo nas concentrações de naproxeno, porém, com exposições globais similares para ambos os componentes.

No estudo realizado, as concentrações máximas de sumatriptana foram atingidas em 2,775 horas (entre 0,670 e 5,330 horas) e para o naproxeno o C_{max} ocorreu aproximadamente 4,327 horas (entre 0,670 e 12 horas) após a administração.

A concentração máxima atingida pela sumatriptana foi de 93,908 ng/mL e em relação ao naproxeno, atingiu-se 90,843 ng/mL após a administração da formulação.

- **Distribuição:** o volume de distribuição da sumatriptana é de 2,4 L/kg e do naproxeno é de 0,16 L/kg. A ligação proteica da sumatriptana é de 14 a 21%. O efeito da sumatriptana sobre a ligação proteica de outros fármacos não foi avaliado, mas é esperado que fosse menor, devido à baixa ligação proteica. Em níveis terapêuticos, o naproxeno se liga quase completamente (> 99%) às albuminas.

- **Biotransformação e metabolismo:** a maior parte de dose radiomarcada de sumatriptana excretada na urina é do principal metabólito ácido indolacético (IAA) ou IAA glicuronídeo, ambos inativos. Três por cento da dose podem ser recuperadas de forma inalterada. Estudos *in vitro* com microsomas humanos indicam que a sumatriptana é metabolizada pela monoaminoxidase (MAO), predominantemente a isoenzima A; os inibidores dessa enzima podem alterar a farmacocinética da sumatriptana aumentando a exposição sistêmica. Nenhum efeito significativo foi observado com um inibidor MAO-B. Por isso, o uso concomitante com um IMAO-A é contraindicado. O naproxeno é extensamente metabolizado pelo fígado e por um menor substrato das enzimas do citocromo P450, CYP1A2 e CYP2C9. O principal metabólito é o 6-O-desmetilnaproxeno e tanto o naproxeno como seus metabólitos não induzem enzimas metabolizantes.

- **Eliminação:** a ^{14}C -sumatriptana radiomarcada administrada oralmente é amplamente eliminada pela via renal (cerca de 60%), com cerca de 40% encontrados nas fezes. Aproximadamente 95% de naproxeno de qualquer dose são excretados na urina, primariamente como naproxeno (menos de 1%), 6-O-desmetilnaproxeno (menos que 1%), ou seus conjugados (66% a 92%). O *clearance* plasmático da sumatriptana é da ordem de 1.160 mL/min e o *clearance* renal de 260 mL/min. O *clearance* de naproxeno é 0,13 mL/min/kg. A meia-vida de eliminação da sumatriptana é cerca de duas horas e a do naproxeno é de aproximadamente 19 horas. As meias-vidas correspondentes dos metabólitos e conjugados do naproxeno são menores do que 12 horas e suas taxas de excreção mostraram-se coincidentes com as taxas de desaparecimento de naproxeno do plasma. Em pacientes com insuficiência renal pode ocorrer acúmulo dos metabólitos. A farmacocinética das substâncias ativas de SUMAXPRO quando administrados em associação foi similar tanto nas crises de enxaqueca como nos períodos sem crises.

- Populações Especiais

Insuficiência renal: SUMAXPRO não é recomendado para uso em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min. Embora o efeito dos distúrbios renais sobre a farmacocinética da associação sumatriptana/naproxeno não tenha sido estudado, são esperadas mínimas alterações no efeito clínico com relação à sumatriptana, uma vez que ela é amplamente metabolizada a uma substância inativa. Considerando-se que o naproxeno e seus metabólitos e conjugados são excretados primariamente pelos rins, existe um acúmulo potencial de seus metabólitos na presença de insuficiência renal. A eliminação de naproxeno está reduzida em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: SUMAXPRO é uma associação com dose fixa, o que não permite ajuste posológico para esta população de pacientes. O efeito dos transtornos hepáticos sobre a farmacocinética de SUMAXPRO não foi estudado. Assim, o medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave e a dose está limitada a 50 mg para pacientes com doença hepática.

Idade: não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com SUMAXPRO em população de jovens/crianças e em idosos. É de conhecimento que os pacientes idosos estão mais propensos a ter redução da função hepática e/ou renal. A farmacocinética da sumatriptana oral em idosos e em pacientes com enxaqueca foi similar à dos indivíduos sadios.

Gênero: em uma análise combinada de estudos farmacocinéticos, não foi evidenciado qualquer efeito do gênero sobre a exposição sistêmica de SUMAXPRO.

Raça: não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em diferentes etnias com SUMAXPRO. O *clearance* sistêmico e a C_{max} de sumatriptana foram similares em voluntários sadios negros e caucasianos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações da associação sumatriptana/naproxeno sódico incluem as contraindicações conhecidas isoladas de seus dois componentes ativos. O uso de SUMAXPRO está contraindicado na presença das condições abaixo.

- Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
- História, sintomas ou sinais de isquemia cardíaca (incluindo angina *pectoris* de qualquer tipo, todas as formas de infarto do miocárdio e isquemia miocárdica silenciosa); isquemia cerebrovascular (incluindo todas as formas de AVE e ataques isquêmicos transitórios), ou síndrome vascular periférica (incluindo doença intestinal isquêmica e outras formas de doença vascular periférica); doença cardiovascular subjacente, ou cirurgia de revascularização coronariana.
- Hipertensão arterial não controlada, porque os componentes podem aumentar a pressão arterial.
- Administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase-A (IMAO-A) ou no período de duas semanas após a descontinuação do IMAO-A.
- Dentro de 24 h após uso de derivado do *ergot* ou de ergotamina, ou de outra triptana/agonista da 5-hidroxitriptamina.
- Enxaqueca hemiplégica ou basilar.
- Distúrbio da função hepática.
- Reações alérgicas, asma, pólipos nasais, urticária ou hipotensão associada ao uso de ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a quaisquer componentes de sua formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado a mulheres durante o período de lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

SUMAXPRO só deve ser utilizado quando houver um diagnóstico clínico bem estabelecido de enxaqueca.

Eventos cardíacos: não é recomendada sua administração em pacientes com fatores de risco para doença coronariana (hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, diabetes, história familiar da doença, mulher com menopausa cirúrgica ou fisiológica, homem com mais de 40 anos de idade) a não ser que uma avaliação cardiovascular demonstre evidências clínicas de não comprometimento cardiovascular do paciente. Para os pacientes com fatores de risco de doença coronariana com avaliação cardiovascular satisfatória, recomenda-se que a primeira dose da medicação seja administrada em ambiente clínico, salvo se o paciente já tiver usado anteriormente a sumatriptana. Pacientes em uso intermitente por longo prazo de SUMAXPRO e os que venham a adquirir fatores preditivos de doença coronariana como descrito acima, devem ser submetidos à avaliação cardiovascular periódica para averiguar a manutenção do uso de SUMAXPRO.

Eventos trombóticos cardiovasculares: estudos clínicos com AINEs inibidores seletivos ou não da COX-2 por até três anos de duração mostraram um risco aumentado de sérios eventos trombóticos cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, que podem ser fatais. Pacientes com doença cardiovascular conhecida ou fatores de risco para doença cardiovascular podem ter risco aumentado. Para minimizar o risco potencial desses eventos, é recomendável a utilização da menor dose efetiva do AINE e por curtos períodos de tempo. Estes eventos podem ocorrer mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios.

Eventos cerebrovasculares: portadores de enxaqueca podem apresentar risco aumentado para certos eventos cerebrovasculares (AVE, ataque isquêmico transitório). Desta maneira, antes de iniciar o tratamento de uma crise de cefaleia (em pacientes sintomáticos ou não diagnosticados previamente para enxaqueca), certas condições neurológicas potencialmente sérias (como AVE, hemorragia cerebral ou subaracnoídea ou eventos cerebrovasculares) devem ser excluídas.

Hipertensão arterial: medicamentos contendo sumatriptana devem ser administrados com cuidado a pacientes com hipertensão arterial controlada, uma vez que foram observados aumentos da pressão arterial e resistência vascular periférica. Medicamentos contendo AINEs (como o naproxeno) podem induzir hipertensão arterial ou piorar uma hipertensão existente, as quais podem contribuir para aumentar a incidência de eventos cardiovasculares. Pacientes em uso de tiazídicos ou diuréticos de alça podem ter resposta inadequada às terapias quando em uso de AINEs. O efeito potencial da pressão sanguínea associada ao uso em longo prazo da associação sumatriptana/naproxeno não foi estudada.

Insuficiência cardíaca congestiva e edema: SUMAXPRO deve ser administrado com cautela em pacientes com retenção de líquidos ou insuficiência cardíaca, as quais foram observadas em pacientes em uso de AINEs.

Síndrome serotoninérgica (SS): o desenvolvimento da SS pode ocorrer com o uso de triptanas, particularmente durante o uso combinado com inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Se o uso de SUMAXPRO estiver clinicamente indicado e houver uso concomitante com estas substâncias, deve ser feita monitoração cuidadosa do paciente, principalmente quando no início do uso e quando do aumento de doses. A SS pode incluir alterações do estado mental (como agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (como taquicardia, labilidade da pressão arterial, hipertermia), alterações neuromusculares (como hiperreflexia, incoordenação), e/ou sintomas gastrointestinais (como náuseas, vômitos e diarreia).

Efeitos Gastrointestinais: podem ocorrer efeitos na mucosa gastrointestinal, assim como toxicidade gastrointestinal grave (irritação gastrointestinal, sangramento, ulceração e perfuração), a qualquer momento, com ou sem sinais e sintomas, em pacientes em tratamento com AINEs, inclusive o naproxeno. Pacientes com história de doença gastrointestinal devem utilizar SUMAXPRO sob rigorosa supervisão. Como com outros AINEs, a incidência e gravidade das complicações gastrointestinais podem aumentar de acordo com a dose e a duração do tratamento. É recomendado o uso da dose efetiva mais baixa para minimizar eventos gastrointestinais quando em uso de produtos contendo um AINE. Deve-se ficar alerta para sinais ou sintomas de ulceração e sangramento gastrointestinais.

Reações alérgicas ou anafiláticas: podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactoides em pacientes sem exposição prévia ao naproxeno. SUMAXPRO não deve ser dado a pacientes com histórico de reações ao ácido acetilsalicílico ou que tenham apresentado rinite com ou sem pólipos nasais, ou broncoespasmo potencialmente fatais com o uso de AINE. Também podem ocorrer reações anafilactoides com o uso de

sumatriptana. Estas reações são mais propensas em pacientes com história de sensibilidade a múltiplos alérgenos.

Reações cutâneas: medicamentos contendo AINEs podem causar sérias reações cutâneas/dermatológicas, como dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que podem ocorrer sem qualquer aviso. Deve-se descontinuar o tratamento com SUMAXPRO caso sejam observadas reações cutâneas, como *rash* cutâneo ou qualquer outra reação de hipersensibilidade.

Uso na Gestação: Categoria de risco de gravidez - C.

SUMAXPRO não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser quando estritamente necessário e quando o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. Não deve ser utilizado durante o terceiro trimestre da gravidez. Em estudos de desenvolvimento em coelhos, o tratamento com sumatriptana oral combinada com naproxeno sódico (5/9, 25/45 ou 50/90 mg/kg/dia) ou com os agentes isolados (50/0 ou 0/90 mg/kg/dia) resultou em redução do peso fetal em todos os grupos tratados e aumento de morte embriofetal com a dose mais alta de naproxeno sódico isolado ou em combinação. O naproxeno sódico, isolado ou associado à sumatriptana, aumentou a incidência total de anormalidades fetais com todas as doses e elevou a incidência de malformações específicas (cardíacas, vertebrais e de ossificação nos grupos de doses mais elevadas). Não foi estabelecido nenhum efeito de dose no desenvolvimento de toxicidade em coelhos. Os inibidores da síntese de prostaglandina (incluindo naproxeno) retardam o trabalho de parto. Em vista disso e dos conhecidos efeitos dos fármacos dessa classe no sistema cardiovascular fetal humano (fechamento do ducto arterioso), deve ser evitado o uso da associação durante o terceiro trimestre da gestação. Não existem estudos adequados e bem controlados na gravidez em mulheres. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Trabalho de parto - medicamentos contendo AINEs, incluindo naproxeno sódico, não são recomendados durante o trabalho de parto devido ao seu efeito inibidor da síntese de prostaglandina, que pode afetar adversamente a circulação fetal e inibir as contrações uterinas, aumentando o risco de hemorragias uterinas.

Uso na Lactação: tanto a sumatriptana como o naproxeno são excretados pelo leite materno. O uso do medicamento durante o período de amamentação não é recomendado devido aos possíveis efeitos adversos no neonato.

Uso em pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia de SUMAXPRO não foram bem estabelecidas neste grupo, não sendo indicado seu uso pediátrico.

Uso em pacientes idosos: está contraindicado para uso em pacientes que tenham alteração da função hepática e não é recomendado para pacientes com função renal reduzida, maior risco de doença coronariana e hipertensão arterial. Os pacientes idosos podem estar sob maior risco da ocorrência de efeitos indesejáveis aos AINEs, especialmente sangramento e perfuração gastrointestinal.

Uso em pacientes com insuficiência renal: não é recomendado para uso em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min. Considerando-se que o naproxeno e seus metabólitos e conjugados são excretados primariamente pelos rins, existe acúmulo potencial dos metabólitos de naproxeno na presença de insuficiência renal. A eliminação de naproxeno está reduzida em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: como SUMAXPRO é uma associação em dose fixa, não possível a realização de ajuste posológico para esta população de pacientes. Assim, o medicamento não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave, estando limitada a dose de 50 mg para os pacientes com doença hepática.

Porfíria: a sumatriptana é considerada como possivelmente porfirogênica, e o naproxeno não é classificado como porfirogênico.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: alguns pacientes podem sentir sonolência, tontura, vertigens, insônia ou depressão com o uso deste medicamento. Recomenda-se precaução aos pacientes que realizam tarefas que requerem atenção como, por exemplo, dirigir veículos ou operar máquinas.

Carcinogênese, mutagênese, efeitos na fertilidade

- **Carcinogênese:** o potencial carcinogênico da associação sumatriptana/naproxeno sódico não foi avaliado. O potencial carcinogênico da sumatriptana foi avaliado em estudos de carcinogenicidade em camundongos (78 semanas) e ratos (104 semanas), não sendo evidenciada uma maior incidência de tumores relacionada à administração de sumatriptana nestas espécies,

mesmo com doses elevadas de 160 mg/kg/dia (aproximadamente 9 a 18 vezes, respectivamente, a dose oral diária recomendada de 85 mg de sumatriptana em uma base de mg/m²). O potencial carcinogênico do naproxeno sódico foi avaliado em um estudo de dois anos de carcinogenicidade oral em ratos com doses de 8, 16 e 24 mg/kg/dia e em outro estudo de dois anos em ratos com doses de 8 mg/kg/dia, não sendo evidenciada qualquer tumorigenicidade em ambos os estudos, com doses de até 0,5 vezes a dose oral recomendada para humanos de 500 mg de naproxeno sódico em uma base de mg/m².

- **Mutagênese:** a sumatriptana e o naproxeno sódico testados isolados ou em combinação foram negativos nos ensaios *in vitro* de mutação bacteriana reversa e *in vivo* no ensaio de micronúcleo em camundongos. A combinação sumatriptana/naproxeno sódico foi negativa em um ensaio *in vitro* de linfoma tk em camundongo, na presença ou ausência de ativação metabólica. O naproxeno sódico isolado ou em combinação com sumatriptana foi positivo em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade em células de mamíferos, na presença ou ausência de ativação metabólica. O efeito clastogênico da combinação foi reproduzível dentro desse ensaio e foi maior do que o observado com o naproxeno isolado. A sumatriptana foi negativa nesses ensaios. Não foram induzidas aberrações cromossômicas nos linfócitos do sangue periférico após sete dias de administração, duas vezes ao dia, da associação sumatriptana/naproxeno sódico em voluntários humanos.
- **Efeitos na fertilidade:** o efeito da associação sumatriptana/naproxeno sódico não foi estudado em animais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas da associação sumatriptana/naproxeno sódico incluem as interações conhecidas dos seus componentes isolados.

- **Inibidores da Monoaminoxidase-A (IMAO-A)** - Os IMAOs reduzem o *clearance* da sumatriptana aumentando significativamente a exposição sistêmica do fármaco. Portanto, a administração concomitante e até duas semanas após a interrupção de IMAO é contraindicada.
- **Derivados do ergot (ergotamina, di-hidroergotamina e metisergida)** - esses derivados podem ter efeitos aditivos e causar reações vasoespásticas prolongadas. É recomendado o intervalo de 24 horas após administração de qualquer preparação que contenha ergotamina antes da administração da sumatriptana. Da mesma maneira, as preparações que contêm ergotamina somente devem ser utilizadas após 24 horas da administração da sumatriptana.
- **Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT)/Inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina/Síndrome Serotoninérgica** – casos de síndrome serotoninérgica com risco de vida foram relatados durante o uso combinado de ISRSs ou ISRNs e triptanas.
- **metotrexato** - o uso concomitante deve ser feito com muito cuidado porque o naproxeno sódico e outros AINEs reduzem a secreção tubular do metotrexato em modelos animais, possibilitando o aumento da toxicidade do metotrexato. Na administração concomitante de muitos AINEs e terapia com altas doses de metotrexato foram relatadas elevação e prolongamento dos níveis séricos do metotrexato, resultando em mortes devido a grave toxicidade hematológica e gastrointestinal.
- **ácido acetilsalicílico** - pode ocorrer redução da ligação proteica do naproxeno nesta coadministração, embora o *clearance* do naproxeno livre permaneça inalterado. A significância clínica desta interação não é conhecida, no entanto, a coadministração de AINEs, como o naproxeno, com ácido acetilsalicílico, não é recomendada devido o aumento potencial dos eventos adversos.
- **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina** - os AINEs (naproxeno) podem reduzir os efeitos inibidores da ECA e potencializar os efeitos renais.
- **furosemida** - os AINEs (naproxeno) podem reduzir os efeitos natriuréticos da furosemida e dos tiazídicos em alguns pacientes, sendo recomendada monitoração de sinais de insuficiência renal, bem como assegurar a eficácia do diurético.
- **lítio** - os AINES (naproxeno) podem causar elevação (cerca de 15%) dos níveis plasmáticos de lítio e reduzir seu *clearance* renal (cerca de 20%). Assim, os pacientes em uso concomitante de SUMAXPRO e lítio devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade pelo lítio.
- **probenecida** – esta coadministração leva ao aumento dos níveis plasmáticos de naproxeno e prolongamento extensivo de sua meia-vida plasmática.

- **varfarina** - os efeitos da varfarina com AINEs (naproxeno) sobre sangramentos gastrintestinais são sinérgicos; o uso concomitante aumenta os riscos de sérios sangramentos gastrintestinais em relação ao uso isolado destes fármacos.
- **propranolol e β -bloqueadores** - os AINEs (naproxeno) podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos do propranolol e de outros β -bloqueadores. O propranolol (80 mg/duas vezes ao dia) não afetou significativamente a farmacocinética da sumatriptana.

Interações com Exames Laboratoriais: em um estudo clínico específico para avaliação da tolerabilidade e segurança da administração de sumatriptana/naproxeno sódico, nenhum efeito significativo foi encontrado com o aumento dos níveis de exposição à medicação do estudo, como demonstrado pelas médias dos resultados dos exames individuais, e nenhuma alteração significativa estava presente para quaisquer dos parâmetros laboratoriais hematológicos ou químicos avaliados de maneira similar. No entanto, deve-se considerar que o naproxeno reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Recomenda-se a descontinuação temporária do uso de naproxeno por pelo menos 48 horas antes da realização de provas de função suprarrenal, pois pode ocorrer interferência em algumas provas para esteroides 17-cetogênicos. Do mesmo modo, o naproxeno pode interferir na análise urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) e provocar alterações das enzimas hepáticas e aumento da creatinina sérica.

Interações com alimentos: não foram relatadas interações com alimentos. SUMAXPRO pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SUMAXPRO é apresentado na forma de comprimidos revestidos, oblongos, de dupla camada, branco e azul claro (50 mg + 500 mg) ou branco e azul (85 mg + 500 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de SUMAXPRO deve ser tomado somente pela via oral com quantidade de água necessária para facilitar a deglutição. Pode ser tomado antes, durante ou após as refeições.

SUMAXPRO deve ser usado somente para tratamento da enxaqueca conforme indicado; não deve ser usado para outros tipos de dor de cabeça (cefaleias). Deve ser usado somente após o aparecimento da crise de enxaqueca, não devendo ser usado para prevenir o aparecimento desta.

SUMAXPRO deve ser usado na dose mais baixa possível e no período mais curto de tempo necessário.

A posologia recomendada é de 1 (um) comprimido logo no início da crise da enxaqueca (se possível dentro da primeira hora do seu início).

Caso necessário, uma segunda dose da medicação só deve ser administrada duas horas após a primeira dose.

A posologia máxima de SUMAXPRO é de 2 (dois) comprimidos (em 24 horas).

Esquecimento de dose (dose omitida): como este medicamento é recomendado para ser tomado quando necessário, ou seja, durante uma crise de enxaqueca, pode não haver um esquema posológico a ser seguido. SUMAXPRO não é recomendado para uso crônico ou contínuo. Por isso, não deve existir risco de esquecimento de uso de uma dose. Caso aconteça, por algum motivo ou por recomendação médica, não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose não tomada. Não deve ser excedida a dose recomendada para cada dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como acontece com outros medicamentos, SUMAXPRO pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as pessoas os apresentem. Os eventos adversos reportados nos diversos estudos clínicos são apresentados a seguir classificados conforme sua ocorrência. A maioria destas reações adversas foi leve e transitória, demonstrando que a associação foi no geral, bem tolerada.

Incidência de eventos adversos observados em estudos clínicos controlados com placebo no qual os pacientes avaliados tomaram pelo menos uma dose da medicação teste (sumatriptana 85 mg/naproxeno 500 mg). Apenas estão descritos os eventos que ocorreram na frequência maior ou igual a 2% com a associação e que foram mais frequentes que no grupo placebo. Os eventos citados refletem a experiência obtida sob as intensas condições de monitoração dos estudos clínicos em uma população selecionada de pacientes e podem não ocorrer na situação de uso clínico diário.

- **Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizaram este medicamento):** tontura, sonolência, parestesia; náusea, dispepsia, boca seca; dor/desconforto no peito, dor/aperto/pressão no pescoço, garganta, mandíbula; astenia, sensação de calor, rigidez muscular, palpitações.

Outros eventos observados em estudos clínicos de enxaqueca conduzidos com a associação de sumatriptana 85 mg/naproxeno 500 mg: a ocorrência destas reações menos comuns está descrita a seguir. Pelo fato dos relatos incluírem eventos observados em estudo de segurança aberto de longa duração (acima de 12 meses), o papel da associação teste não pode ser fielmente determinado. Além disso, a variabilidade associada aos eventos adversos reportados, e a terminologia usada para descrever os eventos, limita os valores das estimativas de frequência quantitativas previstas.

- **Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizaram este medicamento):** dor abdominal; fadiga; tontura; sonolência; parestesia; náusea; dispepsia; boca seca; desconforto/dor torácica; dor/aperto/pressão no pescoço, garganta e mandíbula; astenia, rigidez muscular, sensação de calor, palpitação.
- **Reação incomum (ocorre entre 0,1 % e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** linfadenopatia; taquicardia; otalgia; tinitus; conjuntivite; distensão abdominal; flatulência; constipação; diarreia; disfagia; digeusia; gastrite; refluxo gastroesofágico; vômitos; letargia, nervosismo; mal-estar; edema periférico; intolerância à temperatura; pirexia; sede; artralgia; lombalgia; fraqueza muscular; mialgia; sensação de peso nas pernas; sensação de queimação; distúrbio de atenção; insônia; comprometimento mental; tremor; ansiedade; depressão; irritabilidade; nervosismo; nefrolitíase; asma; tosse; dispneia; edema orofaríngeo; edema facial; hiperidrose; prurido; *rash*; urticária; *flushing*; rubor, hipertensão.
- **Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento):** anemia; equimoses; leucopenia; síndrome coronariana aguda; insuficiência cardíaca congestiva; insuficiência ventricular direita; extrassístoles ventriculares; vertigem; enjoo; diabetes; hipoglicemia; hipotireoidismo; bócio; hemorragia conjuntival; catarata; distúrbios visuais; colite; diverticulite; úlcera gástrica; síndrome do intestino irritável; aftas; edema de língua; dificuldade de deambulação; cólica biliar; infecção renal; pneumonia; sepse; infecção estafilocócica; miocardite viral; afasia; paralisia facial; comprometimento psicomotor; sedação; desorientação; ataque de pânico; insuficiência renal; pleurisia; lúpus eritematoso sistêmico; epistaxe; extremidades frias.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Neste caso, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

No caso de ingestão de altas doses acidentais do medicamento, é recomendado procurar imediatamente assistência médica de emergência ou um centro de intoxicação para que sejam tomadas as providências médicas adequadas. A orientação médica imediata é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0176

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP
Indústria brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/02/2015		10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015		10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2015	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos 50 mg/500 mg 85 mg/500 mg