

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Migsun 85 mg/500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 119 mg sumatriptāna sukcināta, kas atbilst 85 mg sumatriptāna (*sumatriptanum*), un 500 mg naproksēna nātrija sāls (*naproxenum natrium*), kas atbilst 457 mg naproksēna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 60 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Kapsulas formas, zila apvalkota tablete, kuras garums, platums un biezums ir 19 mm x 10 mm x 7 mm, ar iespaidumu "85/500" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Migsun ir indicēts migrēnas lēkmju ar auru vai bez tās galvassāpju fāzes akūtai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ārstēšana ar sumatriptānu ir nepietiekama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Migsun ir indicēts migrēnas akūtai ārstēšanai, un to nedrīkst lietot profilaktiski. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo sumatriptāna/naproksēna devu.

Sumatriptānu/naproksēnu ieteicams lietot pēc iespējas ātrāk pēc migrēnas galvassāpju sākuma, taču zāles ir efektīvas, ja tās lieto jebkurā galvassāpju fāzes stadijā.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir viena sumatriptāna/naproksēna 85 mg/500 mg tablete.

Ja pacients nereaģē uz pirmo sumatriptāna/naproksēna devu, otru devu nedrīkst lietot tas pašas lēkmes laikā.

Ja pacients ir reaģējis uz pirmo devu, bet simptomi atkārtojas, var lietot otru devu, ievērojot nosacījumu, ka starp abām devām ir vismaz divu stundu intervāls.

Maksimālā ieteicamā deva 24 stundu laikā ir 2 tabletes, kuras lieto ar vismaz 2 stundu intervālu starp tām.

Nav pierādīts drošums, ārstējot vidēji vairāk nekā 5 migrēnas galvassāpju epizodes 30 dienu laikā.

Pediatriskā populācija

Sumatriptāna/naproksēna efektivitāte un drošums bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta.

Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)

Sumatriptāns/naproksēns nav pētīts gados vecākiem pacientiem, un tā lietošana šajā populācijā nav ieteicama. Gados vecākiem pacientiem biežāk ir ar vecumu saistīta pavājināta aknu un nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku nav pētīta. Sumatriptāns/naproksēns ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sumatriptānu/naproksēnu nav ieteicams lietot pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Ja pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir nepieciešams lietot sumatriptānu/naproksēnu, 24 stundu laikā jālieto tikai viena deva un ārstēšanas laikā jānovēro pacienta stāvoklis.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku nav pētīta. Sumatriptāns/naproksēns ir kontrindicēts pacientiem ar GFĀ, mazāku par 30 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 24 stundu laikā jālieto tikai viena deva un ārstēšanas laikā jākontrolē nieru darbība.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīgsun tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai košļāt, jo tas var ietekmēt optimizēto zāļu uzsūkšanās ātrumu.

Mīgsun tabletes var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sumatriptāns/naproksēns ir kontrindicēts pacientiem, kuriem:

- anamnēzē ir miokarda infarkts vai sirds išēmiskā slimība, koronāro asinsvadu spazmas (Princmetāla stenokardij), perifēro asinsvadu slimība vai ar sirds išēmisko slimību saistīti simptomi vai pazīmes;
- anamnēzē ir cerebrovaskulāri traucējumi (CVT) vai tranzitora išēmiska lēkme (TIL);
- iepriekš bijušas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., deguna polipi, astma, rinīts, angioedēma vai nātrene) pēc ibuprofēna, acetilsalicilskābes vai citu nesteroīdo pretiekaisuma/pretsāpju līdzekļu (NPL) lietošanas. Šīs reakcijas var būt ar letālu iznākumu. Ir ziņots par smagām anafilaktiskām reakcijām pret naproksēnu šādiem pacientiem;
- anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana vai perforācija, kas saistīta ar iepriekš saņemtu NPL terapiju;
- ir aktīva peptiska čūla vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai arī iepriekšējas epizodes ar recidīviem (divas vai vairāk atsevišķas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes);
- ir vidēji smaga vai smaga hipertensija vai viegla nekontrolēta hipertensija;
- ir smaga sirds mazspēja;
- ir smagi nieru darbības traucējumi (glomerulārās filtrācijas ātrums - GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) vai progresējoša nieru slimība;
- ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi vai aktīva aknu slimība.

Sumatriptānu/naproksēnu nedrīkst lietot

- vienlaicīgi ar ergotamīnu vai ergotamīna atvasinājumiem (tostarp metiserģīdu), vai jebkuru triptāna/5-hidroksitriptamīna 1 (5-HT₁) receptoru agonistu;
- vienlaicīgi ar atgriezeniskajiem (piem., moklobemīds) vai neatgriezeniskajiem (piem., selegilīns) monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- 2 nedēļu laikā pēc MAOI terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sumatriptānu/naproksēnu drīkst lietot tikai gadījumos, kad ir skaidri apstiprināta migrēnas diagnoze.

Sumatriptāns/naproksēns nav indicēts lietošanai hemiplēģiskas, bazilāras vai oftalmoplēģiskas migrēnas gadījumā.

Pacientam ar atipiskiem simptomiem vai pacientiem, kuriem nav apstiprināta atbilstoša diagnoze sumatriptāna lietošanai, pirms ārstēšanas ar sumatriptānu/naproksēnu jāievēro piesardzība, lai izslēgtu potenciāli nopietnus neiroloģiskus stāvokļus (piem., CVT, TIL).

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu visīsāko laika posmu, kāds nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu, kā arī tālāk sniegto informāciju par kuņģa-zarnu trakta un sirds un asinsvadu slimību risku). Pacientiem, kuri ilgstoši tiek ārstēti ar NPL, jāveic regulāra medicīniska uzraudzība, lai kontrolētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības. Saskaņā ar Starptautiskās Galvassāpju biedrības (*International Headache Society - IHS*) datiem, regulāra akūtu vai simptomātisku migrēnas zāļu lietošana ilgāk par 9 dienām mēnesī un ilgāk par 3 mēnešiem var būt saistīta ar pārmērīgas zāļu lietošanas izraisītām galvassāpēm (*medication overuse headache - MOH*). Tās parasti, bet ne vienmēr, izzūd pēc pārmērīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ietekme uz sirdi un galvas smadzeņu asinsvadiem***Sumatriptāns***

Sumatriptāns, Migsun sastāvdaļa, var izraisīt koronāro artēriju vazospazmas. Sumatriptāns/naproksēns ir kontraindicēts pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, išēmisku koronāro artēriju slimību, sirds aritmiju un pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sumatriptānu/naproksēnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir koronāro artēriju slimība ģimenes anamnēzē vai uz to norādoši riska faktori.

Sumatriptāna lietošana var būt saistīta ar pārejošiem simptomiem, tostarp sāpēm un spiedošu sajūtu krūšu kurvī, kas var būt stīpras un sajūtamas arī rīkles rajonā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja uzskata, ka šādi simptomi norāda uz sirds išēmisko slimību, nedrīkst lietot citas sumatriptāna devas un jāveic atbilstoša izmeklēšana.

Sumatriptānu nedrīkst ordinēt pacientiem ar sirds išēmiskās slimības riska faktoriem, iepriekš neizvērtējot kardiovaskulāro sistēmu, tostarp tiem pacientiem, kuri ir intensīvi smēķētāji vai nikotīna aizvietošanas terapijas lietotāji (skatīt 4.3. apakšpunktu). Īpaša uzmanība jāpievērš sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem pēc 40 gadu vecuma, kuriem ir šie riska faktori. Tomēr šis izvērtējums var neidentificēt katru pacientu, kam ir sirds slimība, un ļoti retos gadījumos pacientiem bez sirds un asinsvadu pamatslimībām ir novēroti nopietni kardiovaskulāri notikumi.

Pacientiem ar vieglu kontrolētu hipertensiju sumatriptāns jālieto piesardzīgi, jo nelielai daļai pacientu novērota pārejoša asinsspiediena paaugstināšanās un perifēro asinsvadu pretestības paaugstināšanās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Naproksēns

Naproksēna nātrija sāls, Migsun sastāvdaļa, ir nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (NPL). Dažu NPL lietošana ir saistīta ar palielinātu kardiovaskulāro blakusparādību (piemēram, miokarda infarkta, insulta vai trombotisku traucējumu), kas var būt ar letālu iznākumu, sastopamību. Pieaugot lietošanas

ilgumam, risks var palielināties. Pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām vai sirds un asinsvadu slimību riska faktoriem var būt lielāks risks.

NPL, piemēram, naproksēna nātrija sāls, kas ir Migsun sastāvdaļa, lietošana var veicināt no devas atkarīgu nātrija aizturi caur nieru mehānismu, kas var izraisīt paaugstinātu asinsspiedienu un/vai sastrēguma sirds mazspējas saasināšanos.

Informācija no klīniskajiem pētījumiem un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lietojot lielās devās un ilgstoši) var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka naproksēna lietošana mazās devās (1000 mg dienā) var būt saistīta ar mazāku risku, tomēr zināmu risku nevar izslēgt.

Pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību drīkst ārstēt ar naproksēnu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas. Tādi paši apsvērumi jāņem vērā pirms ilgstošas ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar kardiovaskulāro slimību riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts un smēķēšana).

Ja kardiovaskulārās izmeklēšanas laikā pacienta slimības vēsturē vai elektrokardiogrāfiskajā izmeklējumā atklāj atrades, kas liecina par vai ir atbilstoši koronāro artēriju vazospazmai vai miokarda išēmijai, sumatriptānu/naproksēnu nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, čūlas un perforācija

Naproksēns

Saistībā ar jebkura NPL lietošanu ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, čūlu veidošanos un perforāciju, kas var būt ar letālu iznākumu, jebkurā ārstēšanas laikā, ar vai bez brīdinājuma simptomiem vai iepriekš novērotām smagām kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošanas, čūlas veidošanās un perforācijas risks ir lielāks, lietojot lielākas devas un ja iepriekš ir bijusi čūla, it īpaši, ja to sarežģī asiņošana un perforācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem ārstēšana jāsāk ar mazāko pieejamo devu. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaicīgi nepieciešamas mazas acetilsalicilskābes devas vai citas zāles, kas, iespējams, palielina kuņģa-zarnu trakta blakusparādību risku, jāapsver kombinēta ārstēšana ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem iepriekš bijusi kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, jo īpaši gados vecākiem pacientiem, jāziņo par jebkuriem neparastiem abdomināliem simptomiem (īpaši asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākumā. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas var palielināt čūlu veidošanās vai asiņošanas risku, piemēram, perorāliem kortikosteroīdiem, antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem un antiagregantiem, piemēram, acetilsalicilskābi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri saņem naproksēnu, rodas kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai čūla, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu). NPL piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta slimības (čūlainais kolīts, Krona slimība), jo šie stāvokļi var pasliktināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Sumatriptāns

Pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti reti ziņojumi, kuros aprakstīti pacienti, kam pēc selektīva serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitora (SSAI) un sumatriptāna lietošanas radies serotonīna sindroms (tostarp psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīva nestabilitāte un neiromuskulāri traucējumi). Par serotonīna sindromu ir ziņots arī pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar triptāniem un serotonīna noradrenālā

atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SNAI). Ja vienlaicīga ārstēšana ar sumatriptānu un SSAI vai SNRI ir klīniski pamatota, ieteicams veikt atbilstošu pacienta novērošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Naproksēns

Ļoti reti saistībā ar NPL lietošanu ir ziņots par smagām ādas reakcijām, no kurām dažas bija ar letālu iznākumu, piemēram, eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka lielākais šo reakciju risks pacientiem ir ārstēšanas sākumā: vairumā gadījumu reakcija sākās pirmajā ārstēšanas mēnesī. Ārstēšana ar naproksēnu jāpārtrauc, kad parādās pirmie ādas izsitumu simptomi, gļotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Hematoloģiskās reakcijas

Naproksēns

Naproksēns samazina trombocītu agregāciju un paildzina asiņošanas laiku. Pacienti, kuriem ir koagulācijas traucējumi vai kuri saņem zāļu terapiju, kas traucē hemostāzi, rūpīgi jānovēro, ja lietoti naproksēnu saturoši līdzekļi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Krampji

Sumatriptāns

Sumatriptāns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji vai citi krampju sliekšni pazeminoši riska faktori, jo ir ziņots par krampjiem saistībā ar sumatriptāna lietošanu (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Sumatriptāns

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret sulfonamīdiem pēc sumatriptāna lietošanas var rasties alerģiska reakcija. Reakcijas var būt no ādas paaugstinātas jutības līdz anafilaksei. Pierādījumi par krustenisko jutību ir ierobežoti, tomēr pirms sumatriptāna lietošanas šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Naproksēns

Jūtīgiem cilvēkiem var rasties paaugstinātas jutības reakcijas. Anafilaktiskas (anafilaktoīdas) reakcijas var rasties gan pacientiem ar paaugstinātu jutību anamnēzē, gan bez tās, vai acetilsalicilskābes, citu NPL vai naproksēnu saturošu zāļu iedarbības. Tās var rasties arī personām ar angioedēmu, bronhospastisku reaktivitāti (piem., astmu), rinītu un deguna polīpiem anamnēzē. Anafilaktoīdas reakcijas, piemēram, anafilakse, var būt ar letālu iznākumu.

Ietekme uz nierēm

Naproksēns

Dehidratācija pretiekaisuma un pretsāpju līdzekļa (t.i., NPL) lietošanas laikā palielina akūtas nieru mazspējas risku, tāpēc pirms naproksēna terapijas uzsākšanas jākorrigē pacienta iespējamā dehidratācija. Ārstēšana ar naproksēnu jāuzsāk piesardzīgi pacientiem ar ievērojamu dehidratāciju anamnēzē. Tāpat kā citi pretiekaisuma pretsāpju līdzekļi, ilgstoša ārstēšana ar naproksēnu ir izraisījusi nieru papilāru nekrozi un citas patoloģiskas nieru izmaiņas.

NPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostaglandīnu veidošanās samazināšanos un paātrināt nieru mazspēju. Vislielākais šādas reakcijas risks ir pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, sirdsdarbības traucējumiem, aknu darbības traucējumiem, tiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus, un gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem jākontrolē arī nieru darbība (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ir saņemti ziņojumi par pavājinātu nieru darbību, nieru mazspēju, akūtu intersticiālu nefrītu, hematūriju, proteīnūriju, nieru papilāru nekrozi un dažkārt nefrotisko sindromu saistībā ar naproksēna lietošanu.

Elpošanas sistēmas traucējumi

Naproksēns

Jāievēro piesardzība, lietojot pacientiem, kuri slimo ar bronhiālo astmu vai alerģisku slimību vai kam šādas slimības ir anamnēzē, jo ir ziņots, ka NPL šādiem pacientiem izraisa bronhu spazmas.

Gados vecāki cilvēki

Naproksēns

Gados vecākiem un/vai novājinātiem pacientiem ir biežāk sastopamas NPL blakusparādības, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošana un perforācija, kas var būt ar letālu iznākumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ilgstoša NPL lietošana šiem pacientiem nav ieteicama. Ja nepieciešama ilgstoša terapija, pacienti regulāri jāpārbauda.

Lietošana pacientiem ar pavājinātu aknu vai nieru darbību

Naproksēns

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, un vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi vai aktīva aknu slimība ir lietošanas kontraindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpat kā ar citiem NPL, var paaugstināties viena vai vairāku aknu funkcionālo testu rādītāji. Aknu darbības traucējumi var būt paaugstinātas jutības, nevis tiešā toksiskuma rezultāts. Lietojot šīs zāles, tāpat kā lietojot citus NPL, ziņots par smagām aknu reakcijām, tai skaitā dzelti un hepatītu (daži hepatīta gadījumi bijuši ar letālu iznākumu). Saņemti ziņojumi par krustenisko reaktivitāti.

Pacientiem ar nieru mazspēju naproksēns jālieto ļoti piesardzīgi, īpaši, ja tas attiecas uz ilgstošu ārstēšanu. Jāparūpējas arī par pietiekamu diurēzi.

Pavājinātas nieru perfūzijas gadījumā pirms naproksēna lietošanas un tās laikā ieteicams kontrolēt nieru darbību. Smaga nieru mazspēja un progresējoša nieru slimība ir lietošanas kontraindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sumatriptāns

Sumatriptāns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuru stāvoklis var ievērojami ietekmēt zāļu uzsūkšanos, metabolismu vai ekskrēciju, piemēram, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu) vai nieru darbības traucējumiem.

Kombinācija ar citiem NPL

Naproksēns

Naproksēnu saturošu zāļu un citu NPL, tostarp ciklooksigenāzes-2 selektīvo inhibitoru, kombinācija nav ieteicama, jo pastāv kumulatīvs risks izraisīt nopietnas ar NPL saistītas blakusparādības.

Ietekme uz acīm

Naproksēns

Retos gadījumos NPL, tostarp naproksēna, lietotājiem ziņots par acu anomālijām (skatīt 4.8. apakšpunktu), lai gan cēloņsakarību nevarēja noteikt. Pacientiem, kuriem naproksēna terapijas laikā rodas redzes traucējumi, jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana.

Citi brīdinājumi

Sumatriptāns

Nevēlamās blakusparādības var rasties biežāk, vienlaicīgi lietojot triptānus un asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus augu preparātus.

Naproksēns

Naproksēna pretdrudzā un pretiekaisuma iedarbība var mazināt drudzi un iekaisumu, tādējādi mazinot to kā diagnostisku pazīmju lietderību.

Ilgstoša jebkāda veida pretsāpju līdzekļu lietošana pret galvassāpēm var tās pastiprināt. Ja rodas šāda situācija vai par to ir aizdomas, jākonsultējas ar ārstu un zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem bieži vai katru dienu sāp galva, neskatoties uz regulāru zāļu lietošanu pret galvassāpēm (vai tās dēļ), ir aizdomas par iespējamu zāļu pārmērīgas lietošanas izraisītu galvassāpju (*medication overuse headache - MOH*) diagnozi.

Pacientiem ar sistēmisku sarkano vilkēdi (SSV) un jauktiem saistaudu bojājumiem var būt paaugstināts aseptiska meningīta risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem ziņots par vieglu perifēro tūsku.

Metabolisma pētījumos nav novērota nātrija aizture, taču nevar izslēgt, ka dažiem pacientiem ar (domājams) patoloģiskām sirds funkcijām ir lielāks šīs blakusparādības simptomu rašanās risks.

Ja āda kļūst jutīga, ja parādās tūznas vai citi simptomi, kas liecina par pseidoporfīriju, ārstēšana jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro.

Izņēmuma gadījumos vējbakas var izraisīt smagas ādas un mīksto audu infekcijas komplikācijas. Līdz šai dienai nevar izslēgt NPL ietekmi uz šo infekciju pastiprināšanu. Tādēļ vējbaku gadījumā ieteicams izvairīties no naproksēna lietošanas.

Gados vecāki pacienti

Lietojot lielas naproksēna devas gados vecākiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo ir norādes, ka šiem pacientiem palielinās ar olbaltumvielām nesaistītā naproksēna daudzums. Vecāka gadagājuma pacientiem biežāk rodas NPL blakusparādības, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošana un perforācija, kas var būt ar letālu iznākumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur 60 mg nātrija katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 3 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Migsun un citām zālēm nav veikti. Sagaidāms, ka mijiedarbība ar Migsun atspoguļos atsevišķu komponentu mijiedarbību.

Ergotamīns un triptāna/5-HT₁ receptoru agonisti

Sumatriptāns

Ir ziņots, ka ergotamīnu saturošas zāles izraisa ilgstošas vazospastiskas reakcijas. Tā kā pastāv teorētisks pamatojums, ka šī iedarbība ir papildinoša, ergotamīnu saturošu vai ergotamīna tipa zāļu (piemēram, dihidroergotamīns vai metiserģīds) lietošana ir kontrindicēta 24 stundu laikā pēc sumatriptāna/naproksēna lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sumatriptāna/naproksēna lietošana kopā ar citiem 5-HT₁ agonistiem migrēnas pacientiem nav vērtēta. Tā kā teorētiski ir paaugstināts koronāro asinsvadu spazmu risks, vienlaicīgi lietojot 5-HT₁ agonistus, šo zāļu secīga lietošana 24 stundu laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Monoamīnoksidāzes inhibitori

Sumatriptāns

Pētījumos, kas veikti ar ierobežotu skaitu pacientu, MAO inhibitori samazina sumatriptāna sukcināta klīrensu, ievērojami palielinot sistēmisko iedarbību. Tādēļ ārstēšana ar sumatriptānu/naproksēnu ir kontraindicēta pacientiem, kuri saņem MAOI, un 2 nedēļu laikā pēc MAOI terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori*Sumatriptāns*

Pēc SSAI un sumatriptāna lietošanas ir saņemti reti pēcreģistrācijas ziņojumi par pacientiem ar serotonīna sindromu (tostarp ar psihiskā stāvokļa izmaiņām, veģetatīvo nestabilitāti un neiromuskulāriem traucējumiem). Par serotonīna sindromu ziņots arī pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar triptāniem un SNAI (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Naproksēns

Ja SSAI lieto kombinācijā ar NPL, palielinās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antikoagulanti*Naproksēns*

Uzskata, ka nav droši lietot NPL kombinācijā ar antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu vai heparīnu, ja vien tas nenotiek ciešā medicīniskā uzraudzībā, jo NPL var pastiprināt antikoagulantu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metotreksāts*Naproksēns*

Vienlaicīgi lietojot metotreksātu, jāievēro piesardzība tā toksiskuma iespējamās pastiprināšanās dēļ, jo ir ziņots, ka naproksēns, tāpat kā citi NPL, samazina metotreksāta tubulāro sekrēciju dzīvnieku modelī.

Sirds glikozīdi*Naproksēns*

Lietojot vienlaicīgi ar sirds glikozīdiem, piemēram, digoksīnu, NPL var paaugstināt sirds glikozīdu līmeni plazmā. Vienlaicīgas NPL terapijas laikā un pēc tās var būt nepieciešama pastiprināta glikozīdu līmeņa kontrole un devas pielāgošana.

Litījs*Sumatriptāns*

Sumatriptāna un litija vienlaicīga lietošana var palielināt serotonīna sindroma risku.

Naproksēns

Pārtraucot vai uzsākot NPL lietošanu, ieteicams kontrolēt litija koncentrāciju plazmā, jo tā var palielināties.

Ciklosporīns*Naproksēns*

Tāpat kā ar visiem NPL, vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu, jāievēro piesardzība, jo palielinās nefrotoksiskuma risks.

Takrolīms

Naproksēns

Ja NPL lieto kopā ar takrolīmu, pastāv nefrotoksiskuma risks.

Acetilsalicilskābe*Naproksēns*

Klīniskie farmakodinamiskie dati liecina, ka vienlaicīga naproksēna lietošana ilgāk par vienu dienu pēc kārtas var kavēt mazas acetilsalicilskābes devas ietekmi uz trombocītu aktivitāti, un šī inhibīcija var saglabāties vēl vairākas dienas pēc naproksēna terapijas pārtraukšanas. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma.

Antiagreganti*Naproksēns*

Ja antiagregantus kombinē ar NPL, palielinās kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Eksperimentālajos pētījumos atklāts, ka klopidogrels palielina naproksēna izraisīto kuņģa-zarnu trakta asins zudumu. Tas varētu būt attiecināms uz visiem NPL.

NPL nedrīkst kombinēt ar tiklopidīnu, jo tas papildus kavē trombocītu funkciju.

Laboratoriskie izmeklējumi

Sumatriptāna/naproksēna spēja ietekmēt bieži izmantotos klīniskos laboratoriskos izmeklējumus nav pētīta.

Sumatriptāns

Nav zināms, ka sumatriptāna sukcināts varētu ietekmēt bieži izmantotos klīniskos laboratoriskos izmeklējumus.

Naproksēns

48 stundas pirms virsnieru funkcionālo izmeklējumu veikšanas ieteicams uz laiku pārtraukt naproksēna terapiju, jo naproksēns var šķietami ietekmēt dažu 17 ketogēno steroīdu analīžu veikšanu. Tāpat naproksēns var ietekmēt dažas 5-hidroksiindoletīkskābes analīzes urīnā.

Naproksēns var samazināt trombocītu agregāciju un paildzināt asiņošanas laiku. Šis efekts jāpatur prātā, nosakot asiņošanas laiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība*Naproksēns*

Prostaglandīnu sintēzes nomākums var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina, ka pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnā grūtniecības periodā palielinās spontāno aborta un sirds malformāciju un gastrošizes risks. Absolūtais sirds un asinsvadu anomāliju risks palielinājās no mazāk nekā 1 % līdz aptuveni 1,5 %. Ir pieņemts, ka risks pieaug, palielinoties devai un lietošanas ilgumam.

Sākot no grūtniecības 20. nedēļas, naproksēna lietošana var radīt oligohidramniju, ko izraisa augļa nieru disfunkcija. Šāda reakcija var sākties drīz pēc zāļu lietošanas sākuma un parasti ir atgriezeniska, pārtraucot zāļu lietošanu. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var izraisīt:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un pulmonālu hipertensiju);
- nieru disfunkciju, kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligo-hidroamniju (skatīt iepriekš un

turpmāk).

Mātei grūtniecības beigās un jaundzimušajam var izraisīt:

- iespējamu asinstececes laika pagarināšanos, antiagregācijas iedarbību, kas var rasties pat ļoti mazu devu lietošanas gadījumā;
- dzemdes kontrakciju nomākumu, kura dēļ dzemdības var aizkavēties vai paildzināties.

Sumatriptāns

Ir pieejami pēcreģistrācijas dati par sumatriptāna lietošanu vairāk nekā 1000 grūtniecēm pirmajā trimestrī. Lai gan šie dati nesatur pietiekami daudz informācijas, lai izdarītu galīgos secinājumus, tie neliecina par palielinātu iedzimtu defektu risku. Pieredze par sumatriptāna lietošanu otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir ierobežota.

Sumatriptāns/naproksēns

Migsun nedrīkst lietot grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Migsun lieto sievietē, kura cenšas panākt grūtniecības iestāšanos, vai grūtniecības pirmajā vai otrajā trimestrī, devai jābūt pēc iespējas mazākai un terapijai jābūt pēc iespējas īsākai. Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, jāapsver antenatāla oligohidramnija un *ductus arteriosus* sašaurināšanās uzraudzība vairākas dienas pēc naproksēna lietošanas. Migsun jāpārtrauc lietot, ja tiek konstatēts oligohidramnijs vai *ductus arteriosus* sašaurināšanās.

Migsun ir kontrindicēts grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Abas sumatriptāna/naproksēna aktīvās sastāvdaļas izdalās mātes pienā. Tā kā sumatriptāna/naproksēna lietošana zīdaiņiem var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt/aturēties no terapijas ar sumatriptānu/naproksēnu, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Naproksēna, tāpat kā citu zāļu, par kurām zināms, ka tās inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, lietošana var negatīvi ietekmēt fertilitāti un nav ieteicama sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir grūtibas palikt stāvoklī vai kurām tiek veikta neauglības izmeklēšana, jāapsver naproksēna lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Migsun var izraisīt miegainību un reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tā kā Migsun satur gan sumatriptāna sukcinātu, gan naproksēna nātrija sāli, kombinētā produkta lietošanas gadījumā var rasties tādas pašas nevēlamās blakusparādības, par kādām ziņots šīm atsevišķajām sastāvdaļām.

Pēc 5-HT₁ agonistu, piemēram, sumatriptāna, lietošanas ir radušies nopietni sirdsdarbības traucējumi, tostarp dažādi ar letālu iznākumu. Šie gadījumi ir ļoti reti, un lielākā daļa no tiem bijusi pacientiem ar koronāro artēriju slimības (KAS) riska faktoriem. Ziņotie gadījumi ietvēra koronāro artēriju asinsvadu spazmas, pārejošu miokarda išēmiju, miokarda infarktu, ventrikulāru tahikardiju un ventrikulāru fibrilāciju (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot NPL, piemēram, naproksēnu, ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi, no kurām vissmagākā ir peptiskā čūla ar asiņošanu vai bez tās. Ir bijuši nāves gadījumi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem.

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem, lietojot sumatriptānu/naproksēnu (biežums $\geq 2\%$), bija: reibonis, miegainība, parestēzija, slikta dūša, sausa mute, dispepsija, diskomforta sajūta krūšu kurvī. Sumatriptāna/naproksēna terapijas laikā netika konstatētas jaunas drošuma atrades, salīdzinot ar katrai vielai atsevišķi noteikto drošuma profilu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežums definēts kā: ļoti bieži ($> 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Sumatriptāns

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas, sākot no ādas paaugstinātas jutības izpausmēm (piemēram, nātrene) līdz anafilaksei
Psihiskie traucējumi			Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, tirpšana, miegainība, jušanas traucējumi, tostarp parestēzija un hipoestēzija		Krampji*, trīce, distonija, nistagms, skotoma
Acu bojājumi			Mirgošana, diplopija, pavājināta redze. Redzes zudums, tostarp neatgriezeniski defekti**
Sirds funkcijas traucējumi			Bradikardija, tahikardija, sirdsklauves, sirds aritmija, pārejošas išēmiskās novirzes EKG, koronāro artēriju vazospazmas, stenokardija, miokarda infarkts (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Īslaicīgi paaugstināts asinsspiediens, kas rodas drīz pēc zāļu lietošanas Pietvīkums		Hipotensija, Reino sindroms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša un vemšana***		Išēmisks kolīts, caureja, disfāģija
Ādas un zemādas audu bojājumi			Hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Smaguma sajūta (parasti pārejoša, var būt stipri izteikta un var skart jebkuru ķermeņa daļu, tostarp krūškurvi un rīkli), mialģija		Kakla stīvums, artralģija

Orgānu sistēma	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes, karstuma vai aukstuma sajūta, spiediena vai sasprindzinājuma sajūta (šīs parādības parasti ir īslaicīgas, var būt stipri izteiktas un var skart jebkuru ķermeņa daļu, tostarp krūškurvi un rīkli). Nespēks, nogurums (šīs sajūtas pārsvarā ir viegli vai mēreni izteiktas un tās ir pārejošas)		Ar traumu saistītu sāpju paasināšanās, ar iekaisumu saistītu sāpju paasināšanās
Izmeklējumi		Atsevišķos gadījumos ir novērotas nelielas novirzes aknu funkciju testos	

*Dažreiz gadījumi radušies pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai vienlaikus esošu stāvokli, kas predisponē krampju rašanos. Ir arī ziņojumi par pacientiem, kuriem šādu predisponējošu faktoru nebija.

**Redzes traucējumi var rasties arī pašas migrēnas lēkmes laikā.

*** Radās dažiem pacientiem, bet nav skaidrs, vai tas ir saistīts ar sumatriptāna lietošanu vai pamatslimību.

Naprosēns

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi					Eozinofilija, trombocitopēnija, leukopēnija, pancitopēnija, hemolītiskā anēmija, aplastiskā anēmija, agranulocitose	
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstinātas jutības reakcijas, anafilaktiskas reakcijas, angioneirotiskā tūska		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hiperkaliēmija, šķidrumsa aizture			
Psihiskie traucējumi			Garastāvokļa izmaiņas, depresija, traucēta koncentrēšanās spēja, kognitīvi			

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
			traucējumi, bezmiegs, miega traucējumi			
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis, vertigo	Krampji		Aseptisks meningīts, Parkinsona slimības pasliktināšanās	
Acu bojājumi		Redzes traucējumi				
Ausu un labirinta bojājumi		Troksnis ausīs, dzirdes traucējumi		Dzirdes zaudēšana		
Sirds funkcijas traucējumi*)		Sirds mazspējas pasliktināšanās (tūska, aizdusa)	Sirdsklauves			
Asinsvadu sistēmas traucējumi*)					Vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Plaušu tūska, astmas pasliktināšanās	Eozinofilisks pneimonīts	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi **)	Sāpes vēdera augšdaļā, grēmas, slikta dūša, aizcietējums	Stomatīts, caureja, vemšana, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta čūla, asiņošana un/vai perforācija, hematemēze, melēna, čūlainā kolīta un Krona slimības paasinājums		Sialadenīts, pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, dzelte	Toksisks hepatīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi uz ādas, nātrene, pastiprināta svīšana, purpura, ekhimoze		Matu izkrišana, fotosensitivitāte, pseidoporfirija	Plakanā ķērpju paasinājums, mezglainās eritēmas paasinājums, izklidētās sarkanās vilkēdes (SLE) saasināšanās, toksiska	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
					epidermas nekrolīze, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms.	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Muskuļu sāpes, muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi					Hematūrija, nieru mazspēja, glomerulonefrits, intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms, papilāru nekroze.	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Menstruālā cikla traucējumi			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums	Slāpes			Pireksija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*) Saistībā ar NPL lietošanu ziņots par tūskas veidošanos, hipertensiju un sirds mazspēju.

Klīnisko pētījumu dati, kā arī epidemioloģiskie dati liecina, ka naproksēna lietošana, īpaši lielās devās un ilgstošas lietošanas gadījumā, var būt saistīta ar nedaudz palielinātu trombozes risku artērijās (piemēram, miokarda infarkts vai insults).

**) Kuņģa-zarnu trakts: visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu. Var rasties čūla, perforācija un kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Dažreiz tās var būt bīstamas dzīvībai, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pēc naproksēna lietošanas ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, vēdera uzpūšanos, aizcietējumiem, grēmām, sāpēm vēderā, melēnu, hematemēzi, čūlainu stomatītu un kolīta vai Krona slimības paasinājumu. Gastrīts novērots retāk.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Simptomi, kas saistīti ar naproksēna pārdozēšanu

Pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, vemšana, sāpes kuņģa rajonā, miegainība, reibonis, dezorientācija, caureja, kuņģa asiņošana, krampji (reti), pārejošas aknu funkciju izmaiņas, hipotrombinēmija, nieru mazspēja, apnoja un metaboliskā acidoze.

Simptomi, kas saistīti ar sumatriptāna pārdozēšanu

Devas, kas pārsniedz 400 mg iekšķīgi un 16 mg subkutāni, nebija saistītas ar citām blakusparādībām, izņemot tās, kas minētas zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā.

Ārstēšana

Ārstēšana saistībā ar naproksēna pārdozēšanu

Ja nepieciešams, pacienti jāārstē simptomātiski. Aktivētā ogle pacientam jāievada vienas stundas laikā, lai kavētu uzsūkšanos un pārtrauktu enterohepātisko cirkulāciju.

Hemodialīze nesamazina naproksēna koncentrāciju plazmā, jo naproksēns saistās ar olbaltumvielām. Tomēr hemodialīze joprojām var būt piemērota pacientam ar nieru mazspēju, kas lietojis naproksēnu. Hemodialīze var paātrināt naproksēna galvenā metabolīta 6-O-demetilnaproksēna elimināciju.

Jāapsver iespēja ievadīt H2 blokatoru vai protonu sūkņa inhibitoru, lai novērstu kuņģa-zarnu trakta komplikācijas. Jānodrošina laba urīna izvade. Rūpīgi jāuzrauga nieru un aknu darbība. Pacienta klīniskais stāvoklis var norādīt citus pasākumus.

Ārstēšana saistībā ar sumatriptāna pārdozēšanu

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro vismaz 10 stundas un pēc vajadzības jāpielieto standarta uzturošā terapija. Nav zināms, kāda ir hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ietekme uz sumatriptāna koncentrāciju plazmā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, ATĶ kods: N02CC

Darbības mehānisms

Migsun ir fiksētas devas kombinācija, kurā ietilpst sumatriptāna sukcināts un naproksēna nātrija sāls, no kuriem abi, domājams, veicina migrēnas sāpju mazināšanu, izmantojot farmakoloģiski atšķirīgus darbības mehānismus.

Sumatriptāns

Ir pierādīts, ka sumatriptāns ir specifisks un selektīvs 5-hidroksitriptamīna 1D1 (5HT_{1D}) receptoru agonists bez ietekmes uz citiem 5HT receptoru (5HT₂-5HT₇) apakštipiem.

Asinsvadu 5HT_{1D} receptori galvenokārt atrodami galvaskausa asinsvados un veicina vazokonstrikciju. Dzīvniekiem sumatriptāns selektīvi sašaurina asinsriti miega artērijā, bet nemaina asinsriti galvas smadzenēs. Miega artērijas apasiņo ekstrakraniālos un intrakraniālos audus, piemēram, galvas smadzeņu apvalkus, un uzskata, ka šo asinsvadu paplašināšanās un/vai tūskas tajos ir migrēnas rašanās pamatmehānisms cilvēkiem.

Turklāt pierādījumi no pētījumiem ar dzīvniekiem liecina, ka sumatriptāns kavē trijzaru nerva aktivitāti. Abas šīs darbības (kraniālā vazokonstrikcija un trijzaru nerva aktivitātes kavēšana) var veicināt sumatriptāna pretmigrēnas iedarbību cilvēkiem.

Naproksēns

Naproksēns ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL) ar pretvīrusu īpašībām, kā tas ir pierādīts klasiskajās dzīvnieku testa sistēmās. Naproksēnam piemīt pretiekaisuma iedarbība pat tādiem dzīvniekiem, kam veikta virsnieru izņemšana, kas liecina, ka tā darbība nav saistīta ar hipofīzes-virsnieru asi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Salīdzinošajos mijiedarbības un biopieejamības klīniskajos pētījumos ar sumatriptāna un naproksēna kombināciju pierādīts, ka kombinētajām zālēm Migsun nebija būtiskas ietekmes uz sumatriptāna un naproksēna kopējo biopieejamību, salīdzinot ar aktīvo sastāvdaļu lietošanu atsevišķi. Krusteniskā pētījumā ar 16 cilvēkiem abu komponentu farmakokinētika, lietojot kā sumatriptānu/naproksēnu, bija līdzīga gan migrēnas lēkmes laikā, gan laikā, kad migrēnas nebija.

Sumatriptāns

Lietojot Migsun, sumatriptāna sukcināta vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir aptuveni 40 ng/ml. Lietojot Migsun, sumatriptāna sukcināta vidējais T_{max} , bija 1,5 stundas (diapazons: 0,5 līdz 4,0 stundas).

Pēc Migsun lietošanas naproksēns būtiski neietekmēja sumatriptāna farmakokinētiku. Sumatriptāna iedarbība (AUC) pēc Migsun lietošanas ir proporcionāla sumatriptāna devai. C_{max} ir par 17 % augstākā, salīdzinot ar vienu pašu 85 mg sumatriptāna lietošanu veseliem brīvprātīgajiem.

Pēc divām devām, kas ievadītas ar 2 stundu intervālu, salīdzinot ar vienu Migsun devu, sumatriptāna C_{max} palielinās 1,6 reizes, un AUC palielinās proporcionāli devai.

Sumatriptāna sukcināta bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 14 %, galvenokārt presistēmiskā (pirmā loka) metabolisma un daļēji nepilnīgas uzsūkšanās dēļ.

Naproksēns

Pēc Migsun lietošanas laiks, lai sasniegtu naproksēna maksimālo koncentrāciju, tiek aizkavēts, un C_{max} ir par 25 % zemāka, salīdzinot ar atsevišķu naproksēna lietošanu veseliem brīvprātīgajiem. Lietojot Migsun, naproksēna nātrija sāls C_{max} ir aptuveni 50 µg/ml, T_{max} mediāna ir 6 stundas (diapazons: 3 līdz 16 stundas) migrēnas laikā, kas saskaņā ar literatūras datiem ir aptuveni par 3 līdz 5,5 stundām ilgāk nekā pēc vienas naproksēna devas ieņemšanas. Tas, visticamāk, ir saistīts ar sumatriptāna izraisītu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanos.

Naproksēna iedarbība (AUC) pēc Migsun lietošanas ir proporcionāla naproksēna devai.

Pēc divām devām, kas lietotas ar 2 stundu intervālu, salīdzinot ar vienu Migsun devu, naproksēna C_{max} palielinās 1,5 reizes, bet AUC palielinās 1,6 reizes.

Naproksēna nātrija sāls ātri uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta, un *in vivo* biopieejamība ir 95 %.

Vienlaicīga lietošana ar uzturu

Lietojot Migsun, ēdiens būtiski neietekmēja sumatriptāna sukcināta vai naproksēna nātrija sāls biopieejamību, bet nedaudz aizkavēja sumatriptāna sukcināta T_{max} par aptuveni 0,6 stundām. Šie dati liecina, ka Migsun var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Sumatriptāns

Sumatriptāna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vāja (14–21 %), un vidējais izklijes tilpums ir 170 litri.

Naproksēns

Parastās devās naproksēna saistīšanās ar olbaltumvielām ir lielāka par 99 %.

Biotransformācija*Sumatriptāns*

Sumatriptānu galvenokārt metabolizē monoamīnoksidāze A. Galvenais sumatriptāna metabolīts, indoletiķskābes analogs, galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu brīvas skābes un glikuronīda konjugāta veidā. Tam nav zināma 5HT₁ vai 5HT₂ aktivitāte. Mazsvarīgi metabolīti nav noteikti.

Naproksēns

30 % naproksēna aknās tiek konvertēti (CYP450 izoenzīmi 1A2, 2C8 un 2C9) par farmakoloģiski neaktīvu 6-O-demetilnaproksēnu. Gan naproksēns, gan 6-O-demetilnaproksēns tiek tālāk metabolizēti līdz attiecīgajiem glikuronīda vai sulfāta konjugētajiem metabolītiem.

Eliminācija*Sumatriptāns*

Sumatriptāna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas. Vidējais kopējais plazmas klīrenss ir apmēram 1160 ml/min, un vidējais nieru klīrenss ir apmēram 260 ml/min. Ekstrarenālais klīrenss veido apmēram 80 % no kopējā klīrensa, kas liecina, ka sumatriptāns primāri tiek izvadīts oksidatīvā metabolisma ceļā, ko mediē monoamīnoksidāze A.

Naproksēns

Palielinot devu, naproksēna izdalīšanās ar urīnu ir ātrāka, nekā varētu sagaidīt, pamatojoties uz lineāriem procesiem. Plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 11-15 stundas. Apmēram 95 % no ievadītās devas tiek izvadīti ar urīnu, galvenokārt naproksēna, 6-O-desmetilnaproksēna vai minēto vielu konjugētu formu veidā.

Īpašas pacientu grupasNieru darbības traucējumi

Oficiāli klīniskās farmakoloģijas pētījumi, lai novērtētu sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti.

Sumatriptāns

Sumatriptāns nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr ekstrarenālais klīrenss veido aptuveni 80 % no kopējā klīrensa. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sumatriptāns jālieto piesardzīgi.

Naproksēns

Naproksēna farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, neliecina par atšķirību eliminācijas pusperiodā, nepierāda naproksēna uzkrāšanos vai samazinātu saistīšanos ar olbaltumvielām. Tomēr, tā kā naproksēns tiek metabolizēts par konjugātiem, kas galvenokārt izdalās caur nierēm, pastāv iespēja, ka naproksēna metabolīti uzkrājas nieru mazspējas gadījumā, lai gan tas ir mazāk iespējams, ņemot vērā epizodisku ārstēšanu, kāda ir paredzēta sumatriptāna/naproksēna gadījumā. Tomēr, lietojot sumatriptānu/naproksēnu pacientiem ar nieru mazspēju, jāievēro piesardzība. Sumatriptāns/naproksēns ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli klīniskās farmakoloģijas pētījumi, lai novērtētu sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti.

Sumatriptāns

Pacientiem ar aknu slimību sumatriptāna biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas var ievērojami palielināties. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem AUC un C_{max} palielinājās par aptuveni 80 % salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. Sumatriptāna farmakokinētiskais profils pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* B klase) liecināja, ka šiem pacientiem pēc perorālas 50 mg devas lietošanas sumatriptāna koncentrācija plazmā ir daudz augstāka nekā veseliem cilvēkiem. Tā kā sumatriptāns/naproksēns satur 85 mg sumatriptāna, tā lietošana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Sumatriptāns/naproksēns ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Naproksēns

Naproksēns ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Oficiāli klīniskās farmakoloģijas pētījumi, lai novērtētu sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem, nav veikti.

Sumatriptāns

Šķiet, ka gados vecākiem cilvēkiem sumatriptāna farmakokinētika nemainās. Tomēr tā lietošana gados vecākiem pacientiem nav ieteicama, jo ir iespējami vienlaicīga blakusslimība, pavājināta aknu darbība un kardiovaskulāri riska faktori.

Naproksēns

Naproksēna pētījumi liecina, ka, lai gan kopējā naproksēna koncentrācija plazmā nemainās, ar olbaltumvielām nesaistītā frakcija gados vecākiem cilvēkiem ir palielināta. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, lai gan ir iespējams, ka brīvās naproksēna koncentrācijas palielināšanās varētu būt saistīta ar nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos uz vienu devu dažiem gados vecākiem pacientiem.

Etniskā piederība

Nav pētīta rases ietekme uz sumatriptāna/naproksēna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumuAtkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas perorālas devas toksikoloģiskie pētījumi tika veikti ar sumatriptāna/naproksēna kombināciju pelēm, kas ilga līdz 13 nedēļām. Sumatriptāna/naproksēna toksicitāte pēc atkārtotas perorālas lietošanas pelēm bija raksturīga naproksēna zināmajai toksicitātei (mērķi – kuņģa-zarnu trakts un nierēs); toksicitātes veidi nemainījās, lietojot kombinēto devu kopā ar sumatriptānu. Parasti mātītes bija jutīgākas pret līdzīgu naproksēna devu nekā tēviņi; tas var būt saistīts ar iedarbības (C_{max}) atšķirībām, kas mātītēm kopumā bija lielākas (~ 1,5 reizes) nekā tēviņiem, lietojot līdzīgu devu. Nāves gadījumi tika novēroti, lietojot naproksēna devas ≥ 100 mg/kg/dienā peļu tēviņiem un ≥ 50 mg/kg/dienā peļu mātītēm, lietojot tās vienas pašas un kombinācijā ar sumatriptānu.

Primārais toksiskums bija kuņģī un nierēs. Izmaiņas kuņģī galvenokārt bija novērojamas dziedzeru kuņģa vārtnieka apvidū (mātītēm sniedzas līdz divpadsmitpirkstu zarnai un tukšajai zarnai), un tās raksturoja erozijas un čūlas, ko pavadīja iekaisums un dziedzeru hiperplāzija dzīvniekiem, kuri saņēma lielu naproksēna devu vienu pašu vai kombinācijā ar sumatriptānu. Nierēs kortikālo kanāliņu dilatācija tika identificēta kā primārā toksicitāte (pēc naproksēna ievadīšanas atsevišķi vai kombinācijā ar sumatriptānu). Nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (*No Observed Adverse Effect Level - NOAEL*) bija 100/30 mg/kg/dienā sumatriptāna/naproksēna pēc 13 nedēļu ilgas atkārtotas perorālas ievadīšanas peļu tēviņiem un mātītēm. Vidējā sumatriptāna iedarbība (AUC_{0-inf}) uz pelēm pie NOAEL bija 30-38 reizes lielāka, salīdzinot ar sumatriptāna iedarbību cilvēkam, un 0,8-1,4 reizes lielāka par naproksēna iedarbību pēc vienreizējas perorālas sumatriptāna/naproksēna tabletes lietošanas.

Genotoksicitāte

Sumatriptāns un naproksēns atsevišķi un kombinācijā bija negatīvi *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testā un *in vivo* mikrokodolu testā pelēm. Sumatriptāna un naproksēna kombinācija bija negatīva *in vitro* peļu limfomas timidīnkināzes (TK) testā gan ar metabolisku aktivāciju, gan bez tās. Naproksēns viens pats un kombinācijā ar sumatriptānu bija pozitīvs *in vitro* klastogenitātes pārbaudē zīdītāju šūnās metaboliskās aktivācijas klātbūtnē un bez tās, savukārt sumatriptāns viens pats šajos testos bija negatīvs. Pēc 7 dienu ilgas sumatriptāna un naproksēna kombinācijas lietošanas divas reizes dienā brīvprātīgajiem cilvēkiem hromosomu aberācijas perifēro asiņu limfocītos netika izraisītas.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar sumatriptāna/naproksēna kombināciju nav veikti.

Sumatriptāna kancerogēnais potenciāls tika novērtēts perorālās kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām. Abu šo sugu dzīvniekiem nebija pierādījumu par audzēju skaita palielināšanos saistībā ar sumatriptāna lietošanu. Naproksēna kancerogēnais potenciāls tika novērtēts divos perorālās kancerogenitātes pētījumos ar žurkām. Nevienā pētījumā nav konstatēti pierādījumi par audzēju veidošanos.

Fertilitāte

Sumatriptāna/naproksēna kombinācijas ietekme uz auglību pētījumos ar dzīvniekiem nav veikta.

Pētījumā, kurā žurku tēviņi un mātītes saņēma sumatriptānu iekšķīgi katru dienu pirms pārošanās perioda un tā laikā, tika novērota ar terapiju saistīta auglības samazināšanās, kas bija sekundāra pārošanās samazināšanai dzīvniekiem, kuri tika ārstēti ar 50 un 500 mg/kg dienā. Lielākā deva bez novērotas iedarbības attiecībā uz šo atradi bija 5 mg/kg dienā vai apmēram puse no cilvēka perorālās 100 mg devas, pamatojoties uz mg/m². Līdzīgā pētījumā ar subkutānu sumatriptānu netika iegūti pierādījumi par auglības traucējumiem, lietojot devas līdz 60 mg/kg dienā - maksimālo pārbaudīto devu, kas apmēram 6 reizes pārsniedz cilvēka perorālo devu 100 mg, rēķinot uz mg/m². Perorāli lietojot maksimāli panesamu naproksēna devu žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un tās laikā, nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz auglību vai reproduktīvo funkciju. Novērtēts, ka naproksēna līdzsvara stāvokļa AUC ir apmēram 0,6 - 0,8 no naproksēna iedarbības līmeņa cilvēkam pēc vienas sumatriptāna/naproksēna tabletes lietošanas.

Toksiska ietekme uz augļa attīstību

Pētījums par toksisku ietekmi uz augļa (embriofetālo) attīstību ar sumatriptāna/naproksēna kombināciju tika veikts tikai trušiem.

Perorāla naproksēna un sumatriptāna/naproksēna lietošana grūsnām trušu mātītēm izraisīja toksicitāti mātītēm, augļa svara samazināšanos un kopējās un agrīnās rezorbcijas palielināšanos un augļa nāvi. Toksiska ietekme uz mātīti izpaužas kā samazināts ķermeņa masas pieaugums vai ķermeņa masas zudums zāļu lietošanas laikā un barības patēriņa samazināšanās. Augļa svars (pieaugums) ievērojami samazinājās pie visām mātītēm lietotajām devām. Visās devu grupās pieauga vidējais kopējo rezorbciju skaits metienā un agrīnās rezorbcijas skaits vienā metienā, kā arī rezorbēto apaugļošanu skaits vienā metienā. Eksperimentālajās grupās nedaudz biežāk konstatētas trīs veidu anomālijas - sapludināti astes skriemeļi, izolēts starpkambaru starpsienas defekts un persistējoša *truncus arteriosus* ar sekundāru starpkambaru starpsienas defektu. NOAEL šajā pētījumā netika noteikts, un mazākā novērtētā kombinētā deva bija saistīta ar naproksēna iedarbību (AUC) uz mātītēm, kas bija mazāka vai vienāda ar iedarbību cilvēkiem pēc vienas sumatriptāna/naproksēna tabletes lietošanas.

Iepriekšējos pētījumos sumatriptāna perorāla ievadīšana grūsnām žurkām organoģenēzes periodā bija saistīta ar palielinātu kakla-krūšu kurvja un nabas asinsvadu anomāliju biežumu, embriju/augļa toksicitāti, palielinātu malformāciju sindroma biežumu un samazinātu mazuļu dzīvildzi. Lielākā deva bez novērotas iedarbības bija apmēram 60 mg/kg/dienā, kura ir aptuveni 6 reizes lielāka par ieteicamo maksimālo vienreizējo perorālo devu 100 mg cilvēkam, rēķinot pamatojoties uz mg/m². Naproksēna (25 mg/kg/dienā) perorāla ievadīšana grūsnām žurkām organoģenēzes periodā bija saistīta ar samazinātu dzīvu augļu skaitu, palielinātu zudumu pirms un pēc implantācijas un palielinātu kakla ribu sastopamību nozīmīgas mātes toksicitātes dēļ. Naproksēna iedarbība līdzsvara stāvoklī uz

grūsnām mātītēm bija 0, 6-0,8 no naproksēna ietekmes uz cilvēka pēc vienas sumatriptāna/naproksēna tabletes lietošanas. Naproksēna koncentrācija augļa plazmā bija aptuveni 0,6 no mātes koncentrācijas.

Perinatālā un postnatālā reproduktīvā toksicitāte

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījums ar sumatriptāna/naproksēna kombināciju nav veikts.

Sumatriptāna perorāla ievadīšana žurkām vēlīnā grūsnības periodā un visas laktācijas laikā bija saistīta ar mazuļu izdzīvošanas samazināšanos. Augstākā bez novērotas iedarbības deva šim atradumam bija 100 mg/kg/dienā, kas ir aptuveni 10 reizes lielāka par ieteicamo maksimālo vienreizējo perorālo devu 100 mg cilvēkam, rēķinot pamatojoties uz mg/m². Naproksēna perorāla ievadīšana žurkām visā grūsnības un laktācijas periodā bija saistīta ar samazinātu F₁ dzīvotspēju un ķermeņa masu, aizkavētu nobriešanu un nedaudz mazāku F₂ dzīvā metiena lielumu. Novērtēts, ka šajā pētījumā naproksēna līdzsvara stāvokļa AUC F₀ mātītēm bija aptuveni 0,6-0,8 no naproksēna iedarbības uz cilvēka pēc vienas sumatriptāna/naproksēna tabletes lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kalcija hidroģēnfosfāts,
mikrokristāliskā celuloze,
kroskarmelozes nātrija sāls,
nātrija hidroģēnkarbonāts,
povidons,
magnija stearāts,
talks.

Apvalks

Hipromeloze,
titāna dioksīds (E171),
triacetīns,
indigo karmīna alumīnija laka (E132).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pudele: 3 gadi.
Blisteris: 2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) skrūvējamu vāciņu: 9 tabletes.
Katrā pudelē ir silikagela desikants un PET spirāle.

PVH/Al/OPA/Al blisteris: 9 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

22-0119

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 13. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2023