ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛМІГРЕН®

(ZOLMIGREN)

Склад:

діюча речовина: zolmitriptan;

1 таблетка містить золмітриптану у перерахуванні на 100 % речовину 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна 102, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат;

склад оболонки: Sepifilm 752 Blanc (гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, поліетиленгліколь (макрогол 40), титану діоксид (Е 171)), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, блідого коричнево-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективні агоністи $5HT_1$-рецепторів серотоніну. Золмітриптан. Код АТХ N02C C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золмітриптан є селективним агоністом рекомбінантних 5-$HT_{1B/1D}$-рецепторів серотоніну судин людини. Має помірну спорідненість із серотоніновими 5-HT_{1A}-рецепторами, не має суттєвої афінності або фармакологічної активності щодо $5HT_2$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-серотонінових рецепторів, a_1-, a_2-, b_1-адренергічних рецепторів, H_1-, H_2-гістамінових рецепторів, М-холінових рецепторів, D_1-, D_2-дофамінергічних рецепторів. Препарат спричиняє вазоконстрикцію переважно краніальних судин, блокує вивільнення нейропептидів, зокрема вазоактивного інтестинального пептиду, який є основним ефекторним трансміттером рефлекторного збудження, що спричиняє вазодилатацію, яка лежить в основі патогенезу мігрені. Призупиняє розвиток нападу мігрені без прямої аналгетичної дії.

Разом з купіруванням мігренозного нападу послаблює нудоту, блювання (особливо при лівосторонніх атаках), фото- і фонофобію. Додатково до периферичної дії впливає на центри стовбура головного мозку, пов'язані з мігренню, що пояснює стійкий повторний ефект при лікуванні серії з кількох нападів мігрені в одного пацієнта. Високоефективний у комплексному лікуванні мігренозного статусу (серії з кількох тяжких, що йдуть один за одним, нападів мігрені тривалістю 2–5 діб). Усуває мігрень, асоційовану з менструацією. Високі дози мають седативну дію і викликають сонливість.

Дія препарату настає через 15–20 хвилин і досягає максимуму через 1 годину після прийому. Максимальний ефект спостерігається під час прийому у період розвитку нападу.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому добре всмоктується у травному тракті. Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі. Середня абсолютна біодоступність становить приблизно 40 %. Зв'язування з білками плазми – 25 %. Час досягнення максимальної концентрації становить 1 годину, терапевтична концентрація у плазмі підтримується протягом наступних 4–6 годин. При повторному прийомі кумуляції препарату не спостерігається. Підлягає інтенсивній біотрансформації у печінці з утворенням N-десметилпохідного, що має у 2–6 разів більшу фармакологічну активність, ніж первинна сполука, і ряд неактивних метаболітів. Відомі три основних метаболіти золмітриптану: індолоцтова кислота (основний метаболіт у плазмі і сечі), N-оксид- і N-десметиланалоги. N-десметильований метаболіт – активний, а два інші метаболіти – неактивні. У здорових суб'єктів при прийомі разової дози золмітриптан і його активний N-десметильований метаболіт мають пропорційно залежні від дози AUC та C_{max} в діапазоні доз від 2,5 до 50 мг. Плазмові концентрації N-десметильованого метаболіту приблизно у два рази нижчі, ніж концентрації вихідної лікарської речовини, він може посилити терапевтичну дію золмітриптану. Виводиться з організму переважно нирками у вигляді метаболітів, близько 30 % – через кишечник у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення загальний плазмовий кліренс у середньому становить приблизно 10 мл/хв/кг, з яких третина припадає на нирковий кліренс. Нирковий кліренс перевищує швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про секрецію в ниркових канальцях. Об'єм розподілу після внутрішньовенного введення становить 2,4 л/кг. Середній період напіввиведення ($T_{1/2}$) золмітриптану становить 2,5–3 години. Час напіввиведення його метаболітів є подібним, що свідчить про те, що їх виведення обмежується швидкістю утворення.

У пацієнтів з помірною і вираженою нирковою недостатністю нирковий кліренс золмітриптану і його метаболітів у 7–8 разів менший, порівняно з таким у здорових добровольців, період напіввиведення збільшується на 1 годину (до 3–3,5 години), тоді як біодоступність золмітриптану і його активного метаболіту збільшується лише на 16 % і 35 % відповідно. Ці показники знаходяться в межах, що спостерігаються у здорових добровольців.

При печінковій недостатності метаболізм золмітриптану знижується пропорційно до її ступеня.

Дослідження для оцінки впливу захворювань печінки на фармакокінетику золмітриптану показало, що AUC та C_{max} були збільшені на 94 % та 50 % відповідно у пацієнтів із помірними захворюваннями печінки та на 226 % та 47 % у пацієнтів із важким захворюванням печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Вплив метаболітів, включаючи активний метаболіт, зменшився. AUC та C_{max} N-десметильованого метаболіту знижувались на 33 % та 44 % відповідно у пацієнтів із помірними захворюваннями печінки та на 82 % та 90 % у пацієнтів із важким захворюванням печінки.

Період напіввиведення з плазми ($T_{1/2}$) золмітриптану становив 4,7 години у здорових добровольців, 7,3 години – у пацієнтів із помірною патологією печінки та 12 годин – у пацієнтів із важким захворюванням печінки. Відповідні значення $T_{1/2}$ N-десметильованого метаболіту складали 5,7 години, 7,5 години і 7,8 години відповідно.

У дослідженні за участю невеликої групи здорових людей не відзначалося фармакокінетичної взаємодії з ерготаміном. Одночасне введення золмітриптану з ерготаміном/кофеїном переносилось добре і не призводило до збільшення побічних реакцій або змін артеріального тиску порівняно з введенням тільки золмітриптану.

Після прийому рифампіцину не спостерігалося клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці золмітриптану або його активного метаболіту.

Селегілін (інгібітор МАО-В) та флуоксетин (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну) не впливали на фармакокінетичні параметри золмітриптану.

Фармакокінетика золмітриптану у здорових людей похилого віку подібна до такої у здорових молодих людей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Купірування нападу мігрені з аурою і без аури.

Протипоказання.

· Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу.

· Неконтрольована гіпертензія

· Ішемічна хвороба серця. Ангіоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

· Цереброваскулярні порушення та транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі.

· Одночасний прийом ерготаміну, похідних ерготаміну, суматриптану, наратриптану чи інших агоністів рецепторів $5HT_{1B/1D}$.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає ніяких доказів того, що одночасний прийом препаратів для профілактики мігрені впливає на ефективність або небажані ефекти лікарського засобу Золмігрен® (наприклад, бета-блокатори, пероральний дигідроерготамін і пізотифен).

Припустиме поєднання препарату з кофеїном, рифампіцином і пропранололом.

Були відсутні зміни фармакокінетики та переносимості Золмігрен® при гострому

симптоматичному лікуванні такими препаратами як парацетамол, метоклопрамід і ерготамін. Протягом 24 годин після прийому Золмігрен® не слід призначати інші агоністи $5HT_{1B/1D.}$

Виходячи з даних, отриманих з участю здорових добровольців, між золмітриптаном і ерготаміном не спостерігається жодної взаємодії з погляду фармакокінетики чи будь-якої взаємодії, що мала б клінічне значення. Оскільки теоретично може зрости ризик виникнення коронароспазму, Золмігрен® рекомендується приймати не раніше ніж через 24 години після застосування препаратів із вмістом ерготаміну. І навпаки, препарат з вмістом ерготаміну рекомендується приймати не раніше ніж через 6 годин після застосування Золмігрену®.

Після прийому моклобеміду, специфічного інгібітору моноамінооксидази А (МАО-А), спостерігалося незначне збільшення (26 %) AUC (площі під кривою) золмітриптану та триразове збільшення AUC активного метаболіту. Тому пацієнтам, які застосовують інгібітори МАО-А, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу.

Після прийому циметидину, загального інгібітору Р450, період напіввиведення золмітриптану зростав на 44 %, а AUC – на 48 %. Крім того, циметидин подвоював період напіввиведення та AUC активного N-диметильованого метаболіту (183С91). Пацієнтам, які застосовують циметидин, приймати золмітриптан рекомендується у дозі не більше 5 мг на добу.

Виходячи із загального профілю взаємодії, не можна виключати можливості взаємодії зі специфічними інгібіторами CYP 1A2. Тому при застосуванні подібних сполук, таких як флувоксамін і хінолони (наприклад, ципрофлоксацин) дозування так само рекомендується зменшувати.

Флуоксетин не впливає на фармакокінетичні параметри золмітриптану. Терапевтичні дози специфічних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, флуоксетину, сертраліну, пароксетину і циталопраму не пригнічують CYP1A2. Проте повідомлялося про виникнення серотонінового синдрому після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (наприклад, флуоксетин, пароксетин, сертралін) і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСіН) (наприклад, венлафаксин, дулоксетин) (див. розділ «Особливості застосування»).

При одночасному застосуванні агоністів рецепторів $5HT_{1B/1D}$ та лікарських засобів, що містять звіробій *(Hypericum perforatum)*, є ймовірність динамічної взаємодії, що може призвести до збільшення небажаних ефектів.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати лише у випадках, коли точно встановлений діагноз мігрені. Перед початком лікування головного болю слід виключити інші неврологічні стани у пацієнтів, яким раніше не було діагностовано мігрень, та тим, у яких спостерігаються атипові симптоми зі встановленим діагнозом мігрені.

Немає даних про застосування лікарського засобу Зомігрен® при геміплегічній або базилярній мігрені.

Слід зазначити, що пацієнти, які страждають на мігрень, мають підвищений ризик цереброваскулярних порушень.

Можливе виникнення крововиливу в мозок, субарахноїдального крововиливу, інсульту та інших

цереброваскулярних порушень у пацієнтів, які приймають агоністи $5HT_{1B/1D}$.

Золмігрен® не слід призначати пацієнтам із симптоматикою синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта або аритміями, які пов'язані з іншими додатковими серцевими провідними шляхами.

У поодиноких випадках, так само як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, можливий коронароспазм, стенокардія та інфаркт міокарда. Золмігрен® не слід застосовувати пацієнтам з факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця без попереднього обстеження на наявність захворювань з боку серцево-судинної системи. Однак обстеження не дає змогу виявити кожного пацієнта з серцевими захворюваннями, тому траплялися поодинокі випадки серйозних серцевих подій у пацієнтів без серцево-судинних порушень в анамнезі.

Як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, після прийому золмітриптану може з'явитися відчуття важкості, тиску чи стискання у ділянці серця. При появі болю у грудній клітці чи симптомів, характерних для ішемічної хвороби серця, застосування Золмігрену® слід припинити та провести обстеження пацієнта.

Як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, можливе транзиторне підвищення артеріального тиску у пацієнтів як з підвищенням артеріального тиску в анамнезі, так і з нормальним артеріальним тиском. Дуже рідко таке підвищення артеріального тиску поєднувалося з серйозними клінічними проявами.

Як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, у пацієнтів, які отримували золмітриптан, спостерігалися рідкісні випадки анафілаксії / анафілактоїдних реакцій.

Повідомлялося про виникнення серотонінового синдрому після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСіН). Серотоніновий синдром є потенційно небезпечним для життя станом, і він може включати такі ознаки і симптоми: зміни психічного статусу (наприклад, збудження, галюцинації, кома), вегетативна нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний кров'яний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аномалії (наприклад, гіперрефлексія, порушення координації) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудота, блювота, діарея). Якщо супутнє застосування лікарського засобу Золмігрен® і СІЗЗС або СІЗЗСіН клінічно виправдано, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування і під час збільшення дози.

Надмірне застосування лікарських засобів для лікування гострих нападів мігрені може призвести до збільшення частоти головного болю, що може вимагати відміни лікування. У такій ситуації необхідно припинити лікування і звернутися до лікаря.

Золмігрен® містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування золмітриптану у період вагітності не вивчалася. Дослідження на тваринах не виявили прямого тератогенного ефекту. У період вагітності Золмігрен® можна застосовувати тільки у тому випадку, якщо можливий терапевтичний ефект для матері

перевищує потенціальний ризик для плода/дитини.

Годування груддю

Дослідження продемонстрували, що золмітриптан проникає у молоко тварин, які годують. Немає даних стосовно проникнення золмітриптану у людське грудне молоко. Тому жінкам у період грудного годування застосовувати препарат слід з обережністю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час дослідження, у якому невелика група здорових добровольців приймала золмітриптан у дозі до 20 мг, не було відзначено істотного впливу на результати психомоторних тестів. Золмігрен® не впливає або незначно впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами

Але водіїв транспортних засобів і осіб, робота яких пов'язана з підвищеною концентрацією уваги, необхідно застерегти, що в разі виникнення нападу мігрені можливий розвиток сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб не призначений для застосування з метою профілактики нападу мігрені. Ефективність лікування не залежить від того, через який час після початку нападу мігрені був прийнятий лікарський засіб Золмігрен®, проте рекомендується застосовувати якомога раніше після виникнення нападу мігрені.

Дорослим призначати по 1 таблетці (2,5 мг золмітриптану). Якщо симптоми зберігаються або знову виникають протягом 24 годин, може знадобитися прийом повторної дози 1 таблетки (2,5 мг золмітриптану). У разі необхідності повторну дозу можна приймати не раніше ніж через 2 години після першої дози.

При недостатній ефективності дози 2,5 мг допускається збільшення разової дози до 5 мг (максимальна разова доза). Максимальна добова доза – 10 мг.

У пацієнтів з відповіддю на лікування значна ефективність проявляється протягом 1 години після прийому лікарського засобу.

Печінкова недостатність

При печінковій недостатності метаболізм золмітриптану знижується. Для пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки корегування дози не потрібне. Для пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки добова доза препарату не має перевищувати 5 мг.

Ниркова недостатність

При кліренсі креатиніну понад 15 мл/хв дозу корегувати не потрібно.

Пацієнти віком від 65 років

Безпека та ефективність застосування золмітриптану пацієнтам віком від 65 років не досліджувались. Тому золмітриптан не рекомендується для лікування зазначеної вище категорії пацієнтів.

Взаємодії, що потребують корекції дозування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Пацієнтам, які застосовують інгібітори МАО-А, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу.

Максимальна рекомендована добова доза золмітриптану для пацієнтів, які застосовують циметидин, становить не більше 5 мг на добу.

Максимальна добова доза золмітриптану 5 мг рекомендується для пацієнтів, які приймають специфічні інгібітори CYP1A2, такі як флувоксамін та хінолони (наприклад ципрофлоксацин).

Діти.

Не рекомендовано застосування для лікування дітей (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми. У добровольців, які приймали одноразово золмітриптан у дозі 50 мг, спостерігався седативний ефект.

Лікування. Період напіввиведення золмітриптану складає від 2,5 до 3 годин, тому слід спостерігати за пацієнтом після передозування принаймні 15 годин або до зникнення симптомів. Специфічного антидоту немає.

У випадку тяжкої інтоксикації рекомендуються процедури інтенсивної терапії, у т. ч. забезпечення прохідності дихальних шляхів, адекватної оксигенації та вентиляції, моніторинг і підтримання функцій серцево-судинної системи.

Невідомо, як гемодіаліз та перитонеальний діаліз впливає на концентрацію золмітриптану у сироватці крові.

Побічні реакції.

Побічні ефекти зазвичай мають легкий характер, як правило, є минущими, з’являються протягом 4 годин після прийому лікарського засобу, не частішають після його повторного застосування та зникають спонтанно без жодного додаткового лікування.

За частотою виникнення побічні ефекти класифікуються таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 < 1/100); рідко (≥ 1/10000 < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити з наявних даних).

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості ангіоневротичний набряк та

анафілактичні реакції.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття; нечасто – тахікардія; дуже рідко – інфаркт міокарда, стенокардія, коронароспазм.

З боку судин: нечасто – тимчасове підвищення системного артеріального тиску, незначне підвищення артеріального тиску.

З боку нервової системи: часто – порушення чутливості, запаморочення, головний біль, гіперестезії, парестезії, сонливість, відчуття жару.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, нудота, блювання, сухість у роті, дисфагія; дуже рідко – діарея з домішками крові, інфаркт або некроз кишечника, ішемічні явища з боку шлунково-кишкового тракту, ішемічний коліт, інфаркт селезінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – поліурія, збільшення частоти сечовипускання; дуже рідко – імперативні позиви до сечовипускання.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – м'язова слабкість, біль у м'язах.

Загальні розлади і стан на ділянці застосування: часто – астенія, відчуття важкості, стискання, болю або тиску у горлі, шиї, грудній клітці та кінцівках.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці**.**

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2 або 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.