ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛМІГРЕН® СПРЕЙ

(ZOLMIGREN SPREY)

Склад:

діюча речовина: золмітриптан;

1 доза містить золмітриптану 2,5 або 5 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; кислота лимонна, безводна; натрію гідрофосфат, дигідрат; декспантенол; вода очищена.

Лікарська форма. Спрей назальний дозований.

Основні фізико-хімічні властивості:

2,5 мг/доза: рідина світло-жовтого кольору. Допускається легка опалесценція.

5 мг/доза: рідина жовтого кольору. Допускається легка опалесценція.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протимігренозний засіб. 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, , α_1-, α_2-, β_1-адренергічних рецепторів, H_1-, H_2-гістамінових рецепторів, М-холінових рецепторів, D_1-, D_2-дофамінергічних рецепторів.

Завдяки властивостям агоніста 5-$HT_{1B/1D}$-рецепторів судин застосування золмітриптану викликає вазоконстрикцію переважно краніальних судин, асоційовану з блокуванням вивільнення пептиду, пов’язаного з геном кальцитоніну, вазоактивного інтестинального пептиду і субстанції Р.

На додаток до периферичної дії золмітриптан впливає на ядра стовбура головного мозку, залучені в механізм розвитку нападів мігрені, що пояснює стійкий ефект повторного застосування при лікуванні серії з кількох нападів мігрені в одного пацієнта. При нападі мігрені відзначається вазодилатація завдяки активації рефлекторного збудження підтримуваного ортодромними волокнами трійчастого нерва і парасимпатичної іннервації церебральної циркуляції через вивільнення вазоактивного інтестинального пептиду як основного ефекторного нейромедіатора. Золмітриптан блокує рефлекторне збудження і вивільнення вазоактивного інтестинального пептиду, призупиняє розвиток нападу мігрені без прямої аналгетичної дії.

Поряд із купіруванням мігреневого нападу послаблює нудоту, блювання (особливо при лівобічних атаках), фото- і фонофобію. Високоефективний у комплексному лікуванні мігреневого статусу (серії з кількох тяжких, що наступають один за одним, нападів мігрені тривалістю 2−5 діб). Усуває мігрень, асоційовану з менструацією.

Клінічна ефективність і безпека

Одне контрольоване клінічне дослідження у 696 підлітків із мігренню не продемонструвало перевагу таблеток золмітриптану в дозах 2,5 мг, 5 мг і 10 мг порівняно з плацебо. Ефективність не була продемонстрована.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Золмітриптан при назальному застосуванні швидко абсорбується в носоглотці, що було підтверджено дослідженням позитронно-емісійної томографії з використанням радіоактивного [карбоніл-11С] золмітриптану. Середня відносна біодоступність препарату Золмігрен® спрей становить 102 % порівняно з пероральним застосуванням золмітриптану у формі таблетки. У здорових добровольців після застосування разових та багаторазових інтраназальних доз золмітриптан та його активний метаболіт N-десметил-золмітриптан мають пропорційно залежні від дози площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і максимальну концентрацію (C_{max}) у діапазоні доз від 1 до 5 мг. У середньому 40 % C_{max} від вихідного золмітриптану досягається протягом 15 хвилин. Поява активного метаболіту N-десметил-золмітриптану в плазмі крові, який частково утворюється за рахунок метаболізму першого проходження, затримується на 15−60 хвилин після прийому дози. Золмітриптан визначається в плазмі крові через 5 хвилин, а час досягнення його максимальної концентрації (T_{max}) становить 3 години. Після застосування препарату його терапевтична концентрація в плазмі крові підтримується протягом 4−6 годин. При повторному застосуванні кумуляції препарату не спостерігається.

Концентрація у плазмі та фармакокінетика елімінації золмітриптану та трьох основних метаболітів для назального спрею і звичайних таблетованих препаратів схожі.

Було встановлено, що всмоктування назального спрею золмітриптану у здорових добровольців не змінюється при одночасному застосуванні зі симпатоміметичним назальним протинабряковим засобом ксилометазоліном.

Розподіл. Середній уявний об’єм розподілу для назального спрею Золмігрен® спрей становить 8,4 л/кг. Зв’язування з білками плазми крові – 25 %.

Метаболізм. Встановлені три основні метаболіти золмітриптану: індолоцтова кислота (основний

метаболіт у плазмі і сечі), N-оксид- і N-десметиланалоги. N-десметильований метаболіт (183C91) є активним, а два інших метаболіти – неактивні. N-десметильований метаболіт також володіє активністю агоніста серотонінових 5-$HT_{1B/1D}$-рецепторів судин, але у 2−6 разів вищою, ніж золмітриптан.

Фармакокінетика N-десметильованого метаболіту схожа з фармакокінетикою золмітриптану. Після одноразового та багаторазового дозування препарату у діапазоні доз 0,1−10 мг золмітриптан та його N-десметильований метаболіт демонструють лінійність кінетики.

Метаболізм золмітриптану залежить від CYP1A2, а метаболізм активного метаболіту N-десметил-золмітриптану відбувається через ферментну систему моноамінооксидази А (МАО-А).

N-десметильований метаболіт виявляється в плазмі крові через 15 хвилин, а T_{max} становить 3 години.

Екскреція. Елімінація золмітриптану та активного метаболіту N-десметил-золмітриптану після перорального та інтраназального застосування однакова. Середній період напіввиведення золмітриптану та N-десметильованого метаболіту становить приблизно 3 години.

У дослідженні при пероральному застосуванні золмітриптану було встановлено, що 65 % введеної дози виділяється зі сечею (переважно у вигляді індолоцтового метаболіту) і приблизно 30 % введеної дози виділяється з калом, переважно у вигляді незміненої речовини.

Середній загальний плазмовий кліренс препарату Золмігрен® спрей дорівнює 25,9 мл/хв/кг, 1/6 частину якого становить нирковий кліренс. Нирковий кліренс більший, ніж швидкість клубочкової фільтрації, що дозволяє припустити наявність канальцевої секреції.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

При пероральному прийомі золмітриптану здоровими добровольцями літнього віку (65-76 років), які не страждали мігренозним головним болем, спостерігалися такі ж фармакокінетичні показники препарату, як і у здорових добровольців молодого віку (18-39 років), які також не страждали мігренозним головним болем.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Нирковий кліренс золмітриптану та всіх його метаболітів у пацієнтів з помірною та тяжкою нирковою недостатністю знижений у 7-8 разів, хоча AUC вихідної сполуки й активного метаболіту лише незначно збільшена (на 16 і 35 % відповідно), а період напіввиведення збільшився на 1 годину і досягав 3-3,5 години. Значення цих фармакокінетичних параметрів не виходили за межі значень у здорових добровольців. Ці дані отримані з досліджень застосування золмітриптану у формі таблеток.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Дослідження щодо впливу захворювань печінки на фармакокінетику золмітриптану при застосуванні пероральної форми препарату дало змогу встановити, що у пацієнтів з вираженими порушеннями функції печінки, порівняно зі здоровими добровольцями, збільшено AUC і C_{max}: на 94 % і 50 % відповідно у пацієнтів з помірним печінковим захворюванням і на 226 % і на 47 % – у пацієнтів з тяжким печінковим захворюванням порівняно зі здоровими

добровольцями. Скорочується час перебування в організмі метаболітів, включаючи активний метаболіт. Для метаболіту N-десметил-золмітриптану AUC і C_{max} були знижені на 33 % і 44 % відповідно у пацієнтів з помірним захворюванням печінки і на 82 % і 90 % – у пацієнтів з тяжким захворюванням печінки.

$T_{1/2}$ золмітриптану складав 4,7 години у здорових добровольців, 7,3 години – у пацієнтів з помірним захворюванням печінки і 12 годин – у пацієнтів з тяжким захворюванням печінки. Відповідні значення $T_{1/2}$ для метаболіту N-десметил-золмітриптану склали 5,7 години, 7,5 години і 7,8 години відповідно. Не проводилось досліджень для характеристики фармакокінетики інтраназального золмітриптану у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Пацієнти з гіпертонічною хворобою серця

При пероральному прийомі золмітриптану пацієнтами з легкою та помірною артеріальною гіпертензією був відсутній вплив на фармакокінетику та показники артеріального тиску порівняно з таким у добровольців з нормальним артеріальним тиском.

Фармакокінетичні взаємодії

У невеликій групі здорових добровольців не було зафіксовано фармакокінетичної взаємодії з ерготаміном. Одночасний прийом золмітриптану з ерготаміном/кофеїном добре переносився і не призводив до збільшення побічних ефектів або змін артеріального тиску порівняно з монотерапією золмітриптаном. Ці дані отримані з досліджень золмітриптану у формі таблеток.

З погляду фармакокінетики, селегілін (інгібітор МАО-В) і флуоксетин (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)) зі золмітриптаном не взаємодіють. Ці дані отримані з досліджень золмітриптану у формі таблеток.

Після застосування рифампіцину клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці золмітриптану або його активного метаболіту не спостерігалося. Ці дані отримані з досліджень золмітриптану у формі таблеток.

Клінічні характеристики.

Показання.

Купірування нападу мігрені з аурою і без аури.

Протипоказання.

- Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів лікарського засобу;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- ішемічна хвороба серця;
- ангіоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала);
- цереброваскулярні порушення та транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі;

- одночасне застосування ерготаміну, похідних ерготаміну або інших агоністів рецепторів $5HT_{1.}$

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженнях взаємодії золмітриптану у формі таблеток для перорального застосування з ерготаміном, парацетамолом, метоклопрамідом клінічно значущих змін фармакокінетичних параметрів та переносимості золмітриптану не виявлено.

У дослідженнях золмітриптану у формі таблеток для перорального застосування не виявлено доказів того, що одночасний прийом препаратів для профілактики мігрені впливає на ефективність або небажані ефекти золмітриптану у формі спрею назального (наприклад, бета-блокатори, пероральний дигідроерготамін і пізотифен).

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

Після одночасного прийому моклобеміду, специфічного інгібітора МАО-А, та золмітриптану у формі таблеток для перорального застосування спостерігалося незначне збільшення (26 %) AUC золмітриптану та триразове збільшення AUC активного метаболіту. Тому пацієнтам, які застосовують інгібітор МАО-А, застосування золмітриптану у формі спрею назального рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу.

Протипоказано приймати препарат Золмігрен® спрей з іншими агоністами рецепторів $5HT_{1B/1D}$ через ризик виникнення вазоспастичних реакцій протягом 24 годин.

Після прийому циметидину, загального інгібітора Р450, та золмітриптану у формі таблеток для перорального застосування період напіввиведення зростає на 44 %, а AUC – на 48 %. Крім того, циметидин подвоював період напіввиведення та AUC активного, N-десметильованого метаболіту. Тому для пацієнтів, які застосовують препарат Золмігрен® спрей одночасно з циметидином, потрібно обмежити максимальну добову дозу Золмігрен® спрею не більше 5,0 мг.

Виходячи із загального профілю взаємодії, не можна виключати можливість взаємодії зі специфічними інгібіторами CYP1A2 цитохрому Р450. Тому при застосуванні подібних сполук, таких як флувоксамін і хінолони (наприклад, ципрофлоксацин), дозу також рекомендується зменшувати.

Флуоксетин не впливав на фармакокінетичні параметри золмітриптану у дослідженні із застосуванням золмітриптану у формі таблеток. Терапевтичні дози специфічних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, флуоксетину, сертраліну, пароксетину і циталопраму не пригнічують CYP1A2. Однак після одночасного застосування триптанів і СІЗЗС, наприклад флуоксетину, пароксетину, сертраліну, або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН), наприклад венлафаксину, дулоксетину, повідомлялося про появу серотонінового синдрому.

При одночасному прийомі золмітриптану з препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*) можлива взаємодія, яка може збільшувати ризик розвитку небажаних ефектів (як і при застосуванні з іншими агоністами $5HT_{1B/1D}$-серотонінових рецепторів).

Поглинання та фармакокінетика лікарського засобу не змінюються, якщо перед його застосуванням використовували судинозвужувальний засіб, симпатоміметик ксилометазолін.

Особливості застосування.

Золмігрен® спрей слід застосовувати лише тоді, коли точно встановлено діагноз мігрені. Перед початком лікування головного болю у пацієнтів слід виключити інші потенційно серйозні неврологічні стани. Лікарський засіб не слід призначати при геміплегічній, базилярній мігрені.

При прийомі $5HT_{1B/1D}$-агоністів повідомлялося про підвищення ризику виникнення цереброваскулярних порушень (геморагічний інсульт, субарахноїдальна кровотеча, ішемічний інсульт).

Золмігрен® спрей не слід призначати пацієнтам, які страждають на симптоматичний синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта чи аритмію, пов’язану з іншими додатковими провідними шляхами серця.

В одиничних випадках, як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, можливий коронароспазм, стенокардія та інфаркт міокарда. Золмітриптан не слід застосовувати пацієнтам із 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 зі серцевими захворюваннями, тому траплялися поодинокі випадки серйозних серцевих порушень у пацієнтів без серцево-судинних порушень в анамнезі.

Деякі пацієнти після прийому золмітриптану, як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, відчували тяжкість, тиск чи стискання в ділянці серця. При появі болю в грудях чи симптомів, характерних для ішемічної хвороби серця, застосування золмітриптану слід припинити доти, доки не буде проведено відповідне медичне обстеження.

У пацієнтів як з підвищенням артеріального тиску в анамнезі, так і з нормальним артеріальним тиском можливе його тимчасове підвищення. Дуже рідко таке підвищення артеріального тиску пов’язане зі серйозними клінічними проявами.

Відзначався розвиток серотонінового синдрому при одночасному застосуванні триптанів та СІЗЗС або СІЗЗСН. Серотоніновий синдром може становити загрозу для життя і проявлятися такими ознаками та симптомами (при застосуванні серотонінергічного лікарського засобу):

- спонтанний клонус;
- індукований або очний клонус зі збудженням або діафорезом;
- тремор та гіперрефлексія;
- гіпертонус та підвищення температури тіла >38 °С та індукований або очний клонус.

Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами при супутньому призначенні препарату Золмігрен® спрей та СІЗЗС або СІЗЗСН, особливо на початку застосування препарату, при збільшенні дози або при додаванні до терапії іншого препарату, що впливає на обмін серотоніну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Відміна серотонінергічних препаратів зазвичай призводить до швидкого покращення стану. Лікування залежить від типу та вираженості симптомів.

Тривале застосування будь-якого болезаспокійливого при головному болю може посилити біль. У такій ситуації необхідно припинити лікування і звернутися до лікаря. Діагноз головного болю, спричиненого надмірним лікуванням, слід підозрювати у пацієнтів з частими або щоденними головними болями, які не зменшуються при регулярному прийомі лікарських засобів.

Як і при застосуванні інших агоністів $5HT_{1B/1D}$, зрідка повідомлялося про анафілаксію/анафілактоїдну реакцію у пацієнтів, які застосовували препарат Золмігрен® спрей.

Лікарський засіб містить бензалконію хлорид. При зовнішньому застосуванні спричиняє подразнення, може спричинити шкірні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування золмітриптану під час вагітності не вивчалася, тому застосування препарату вагітним можливе лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект для жінки перевищує потенційний ризик для плода/дитини. Результати досліджень на тваринах не виявили прямих тератогенних ефектів.

Немає даних щодо проникнення золмітриптану в грудне молоко людини, тому жінкам, які годують груддю, застосовувати препарат слід з обережністю. Дослідження на тваринах показали, що золмітриптан проникає у молоко лактуючих тварин.

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

При проведенні досліджень було встановлено, що пероральний прийом золмітриптану в дозі 20 мг не впливає на результати психомоторних тестів. Золмігрен® спрей не впливає або незначно впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Однак пацієнтів, діяльність яких вимагає швидкості психомоторних реакцій, необхідно застерегти, що в разі виникнення нападу мігрені можливий розвиток сонливості та інших симптомів мігрені.

Спосіб застосування та дози.

Золмігрен® спрей не призначений для застосування з метою профілактики мігренозного нападу. Після виникнення нападу мігрені рекомендовано якомога раніше застосувати препарат. Початкова рекомендована доза – 2,5 мг, що відповідає одному розпиленню спрею Золмігрен® спрей у дозуванні 2,5 мг/дозу. Максимальна рекомендована доза – 5 мг, що відповідає одному розпиленню спрею Золмігрен® спрей у дозуванні 5 мг/дозу або двом розпиленням у дозуванні 2,5 мг/дозу. За відсутності ефекту або при рецидиві болю можливий повторний прийом, але не раніше ніж через 2 години після застосування першої дози. Максимальна добова доза – 10 мг.

Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність застосування препарату Золмігрен® спрей пацієнтам віком від 65 років систематично не вивчалися.

Порушення функції печінки

Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику золмітриптану, назального спрею, не вивчався. У пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки розпад золмітриптану знижується після перорального застосування. Пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції печінки застосовувати препарат рекомендовано в максимальній дозі 5 мг на добу.

Порушення функції нирок

Немає необхідності в підборі дози.

Про взаємодії, що потребують корекції дозування, див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Інструкція для застосування

Для більшої ефективності спрею Золмігрен® спрей перед його застосуванням слід прочистити ніздрі (м’яко висякатися).

Перед першим застосуванням препарату слід кілька разів натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше чотирьох тижнів, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози. У період між використанням флакон із препаратом слід зберігати зі щільно закритим ковпачком.

При використанні флакон слід тримати розпилювачем догори.

Нахилити голову трохи вперед, розпилювач ввести у ніздрю, злегка нахиливши кінчик розпилювача від центра носа, і зробити одне натиснення. У разі необхідності повторити те ж саме з іншою ніздрею.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу у педіатричних пацієнтів віком до 12 років не встановлені, тому рекомендовано застосовувати від 12 років. Профіль безпеки назального спрею у педіатричних пацієнтів віком від 12 до 17 років подібний до профілю, що спостерігається у дорослих.

Передозування.

Симптоми. Не зафіксовано випадків передозування золмітриптану, назального спрею. У добровольців, які приймали одноразово внутрішньо золмітриптан у дозі 50 мг, спостерігався седативний ефект. Період напіввиведення золмітриптану після інтраназального застосування складає 3 години. Нагляд за пацієнтами в разі передозування повинен тривати принаймні 15 годин або до зникнення симптомів чи ознак.

Лікування. Специфічного антидоту золмітриптану 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.

Побічні реакції.

Золмітриптан добре переноситься. Побічні реакції зазвичай мають легкий або помірний характер, як правило, є минущими, несерйозними та з’являються протягом 4 годин після прийому препарату, не виникають частіше після його повторного застосування та зникають спонтанно без додаткового лікування.

Побічні реакції класифіковані відповідно до їх частоти та впливу на органи або системи органів. Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 − < 1/10); нечасто (≥1/1000 − < 1/100); рідко (≥10 000 − < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000).

Серцеві захворювання:

часто − відчуття серцебиття;

нечасто – тахікардія;

дуже рідко – інфаркт міокарда, стенокардія, коронароспазм.

Судинні порушення:

нечасто – тимчасове підвищення артеріального тиску.

З боку нервової системи:

дуже часто – зміна смаку;

часто – патології або порушення чутливості, запаморочення, головний біль, гіперестезії, парестезії, сонливість, відчуття жару.

З боку травної системи:

часто – біль у животі, сухість у роті, дисфагія, нудота, блювання;

дуже рідко – діарея з домішками крові, інфаркт або некроз кишечнику, ішемічні явища з боку шлунково-кишкового тракту, ішемічний коліт, інфаркт селезінки.

З боку сечостатевої системи:

нечасто – поліурія, збільшення частоти сечовипускання;

дуже рідко – імперативні позиви до сечовипускання.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:

часто – м'язова слабкість, біль у м'язах.

З боку імунної системи:

рідко – реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

рідко – ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння:

часто – носова кровотеча, дискомфорт у порожнині носа.

Загальні розлади та стан у місці застосування:

часто – астенія, відчуття тяжкості, стискання, болю чи тиску в горлі, шиї, грудній клітці та кінцівках.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2 мл (20 доз) у флаконі зі світлозахисного скла у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження заявника. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.