

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.06.2016 № 610
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15215/01/01
№ UA/15215/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.11.2019 № 2352

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-HT₁ – 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 5HT₂-, 5HT₃-, 5HT₄-серотонінових рецепторів, α₁-, α₂-, β₁-адренергічних рецепторів, H₁-, H₂-гістамінових рецепторів, M-холінових рецепторів, D₁-, D₂-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 P.

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 анальгетичної дії.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Золмітриптан при назальному введенні швидко абсорбується в носоглотці, що було підтверджено дослідженням позитронно-емісійної томографії з використанням радіоактивного [карбоніл-11С] золмітриптану. Середня відносна біодоступність препарату Золмігрень® спрей становить 102 % в порівнянні з пероральним застосуванням золмітриптану у формі таблетки. Золмітриптан визначається в плазмі крові через 5 хвилин, а час досягнення його максимальної концентрації становить 3 години. Після застосування препарату його терапевтична концентрація в плазмі крові підтримується протягом 4-6 годин. При повторному застосуванні кумуляції препарату не спостерігається.

Розподіл. Середній уявний об'єм розподілу для назального спрею Золмігрень® спрей становить 8,4 л/кг. Зв'язування з білками плазми – 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 – не активні. N-десметильований метаболіт також володіє активністю агоніста серотонінових 5-HT_{1B/1D}-рецепторів судин, але в 2-6 разів вищою ніж золмітриптан.

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

N-деметильований метаболіт виявляється в плазмі крові через 15 хвилин, а час пікової концентрації становить 3 години.

Екскреція. Середній період напіввиведення золмітриптану та N-деметильованого метаболіту становить близько 3 годин.

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

Середній загальний плазмовий кліренс препарату Золмігрень® спрей дорівнює 25,9 мл/хв/кг, одну шосту якого становить нирковий кліренс. Нирковий кліренс більший, ніж швидкість клубочкової фільтрації, що припускає наявність канальцевої секреції.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти жіночої та чоловічої статі.

Середні плазмові концентрації при пероральному прийомі золмітриптану були у 1,5 раза вищі у жінок, ніж у чоловіків.

Пацієнти різних рас.

Відсутня істотна різниця у фармакокінетиці при пероральному застосуванні золмітриптану пацієнтами монголоїдної та європеїдної раси.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

При пероральному прийомі золмітриптану у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю нирковий кліренс був знижений на 25 % ($CLC_r \geq 5 \leq 25$ мл/хв) у порівнянні з таким у здорових суб'єктів ($CLC_r \geq 70$ мл/хв). У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю істотних змін в кліренсі не було ($CLC_r \geq 26 \leq 50$ мл/хв).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

При пероральному прийомі золмітриптану пацієнтами з тяжкою печінковою недостатністю середня C_{max} , T_{max} і AUC були збільшені в 1,5 раза, в 2 раза (2 години проти 4 годин) і в 3

рази відповідно у порівнянні з відповідними показниками у суб'єктів з нормальною функцією печінки.

Пацієнтів з гіпертонічною хворобою серця.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Купірування нападу мігрені з аурою і без аури.

Протипоказання.

- Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- ішемічна хвороба серця, у тому числі інфаркт міокарда в анамнезі;
- ангіоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала);
- ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака та напади мігрені, що супроводжувалися геміплегією і базиллярними порушеннями в анамнезі;
- одночасне застосування ерготаміну, похідних ерготаміну чи інших агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D};
- захворювання периферичних артерій;
- одночасне застосування інгібіторів MAO-A та протягом 14 днів після їх відміни;
- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта або аритмії, пов'язані з іншими додатковими провідними шляхами серця.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженнях взаємодії золмітриптану з кофеїном, ерготаміном, дигідроерготаміном, парацетамолом, метоклопрамідом, пізотифеном, флуоксетином, рифампіцином і пропранололом клінічно значущих змін фармакокінетичних параметрів золмітриптану і його активного метаболіту виявлено не було.

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 коронаростазму, препарат Золмігрен[®] спреї 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. Інгібітори MAO-A збільшують системний вплив золмітриптану, тому застосування Золмігрен[®] спрею пацієнтам, які отримують інгібітори MAO-A, протипоказане.

Протипоказано приймати препарат Золмігрен[®] спреї з іншими агоністами рецепторів 5HT_{1B/1D} через ризик виникнення вазоспастичних реакцій.

Після прийому циметидину подвоюється період напіввиведення й AUC золмітриптану та його активного N-диметильованого метаболіту. Тому для пацієнтів, які приймають препарат Золмігрен[®] спреї одночасно з циметидином, потрібно обмежити максимальну разову дозу Золмігрен[®] спрею до 2,5 мг, але не більше 5,0 мг впродовж 24 годин.

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

З точки зору фармакокінетики, селегілін (інгібітор MAO-B) і флуоксетин (СИЗЗС) із золмітриптаном не взаємодіють. Однак після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) чи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СИЗЗСіН) повідомлялося про появу серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного стану, автономну лабільність, нервово-м'язові аномалії).

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). Подібно до інших агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D} золмітриптан може уповільнювати всмоктування інших лікарських засобів.

Особливості застосування

Золмігрен® спрей слід застосовувати лише тоді, коли точно встановлено діагноз мігрені. Перед початком лікування головних болів у пацієнтів, у яких раніше мігрень не діагностувалася, чи пацієнтів, схильних до мігрень, у яких спостерігаються атипові симптоми, слід виключити інші неврологічні стани. Золмігрен® спрей не слід призначати при геміплегічній, базилярній та офтальмоплегічній мігрені. При прийомі 5HT_{1B/1D}-агоністів повідомлялося про виникнення цереброваскулярних порушень (геморагічний інсульт, субарахноїдальна кровотеча та ішемічний інсульт). Однак припускається, що в більшості випадків цереброваскулярні порушення виникали первинно, а потім були призначені 5HT_{1B/1D}-агоністи внаслідок помилкового розцінювання симптомів цереброваскулярного порушення як нападу мігрені. Тому при призначенні 5HT_{1B/1D}-агоністів пацієнтам з гострим головним болем, який супроводжується нетиповими симптомами, необхідно виключити можливі серйозні неврологічні стани. Застосування Золмігрен® спрею протипоказано пацієнтам з інсультом, транзиторними ішемічними атаками та нападами мігрені, що супроводжувалися геміплегією і базилярними порушеннями, в анамнезі. В осіб, схильних до мігрені, можуть з'явитися певні симптоми, пов'язані з цереброваскулярною недостатністю. У разі виникнення цереброваскулярних порушень потрібно негайно відмінити застосування препарату Золмігрен® спрей.

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

Золмітриптан протипоказаний пацієнтам з ішемічною хворобою серця і вазоспастичною стенокардією. Рідко повідомлялося про серйозні кардіальні побічні реакції, включаючи гострий інфаркт міокарда. При наявності факторів, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця (таких як паління, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, цукровий діабет, спадковість), Золмігрен® спрей слід призначати лише після обстеження серцево-судинної системи пацієнта. Особливу увагу слід приділяти жінкам в період постменопаузи та чоловікам після 40 років з такими факторами ризику. 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.

Деякі пацієнти після прийому відчували важкість, тиск чи стискання в ділянці серця. При появі болю в грудях чи симптомів, характерних для ішемічної хвороби серця, застосування Золмігрен® спрей 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 з серйозними клінічними проявами.

Застосовувати препарат Золмігрен® спрей слід у дозі, що не перевищує рекомендовану.

Агоністи 5HT_{1B/1D}, у тому числі Золмігрен® спрей, можуть призвести до некоронарних вазоспастичних реакцій, таких як ішемія та інфаркт шлунково-кишкових судин (клінічні прояви представлені болем в животі та кривавим проносом), інфаркт селезінки та синдром Рейно. У пацієнтів, які мали в анамнезі симптоми або ознаки, що вказували на вазоспастичні реакції, після використання будь-якого з агоністів 5HT_{1B/1D}, повинно бути виключене отримання додаткових доз препарату Золмігрен® спрей.

При застосуванні агоністів 5HT_{1B/1D} повідомлялося про тимчасову та постійну сліпоту, а також про випадки часткової втрати зору, проте ці симптоми могли бути викликані нападом мігрені, тобто причинно-наслідковий зв'язок між цими подіями і застосуванням агоністів 5HT_{1B/1D} не був чітко встановлений.

При одночасному застосуванні триптанів та трав'яних зборів, які містять звіробій, частота побічних реакцій може збільшуватися (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Відзначався розвиток серотонінового синдрому при одночасному застосуванні триптанів та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІОЗСiН). Серотоніновий синдром може становити загрозу для життя і проявлятися такими ознаками та симптомами: зміни психічного стану (збудження, галюцинації, кома), вегетативні симптоми (тахікардія, лабільність артеріального тиску, гіпертермія), нервово-м'язові симптоми (гіперрефлексія, порушення координації), а також симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея). Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами при супутньому призначенні препарату Золмігрен® спрей та СІОЗС або СІОЗСiН, особливо в період початку терапії, збільшення дози або додавання до терапії іншого препарату, що впливає на обмін серотоніну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тривале застосування будь-якого болезаспокійливого при головному болю може посилити біль. В 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.

Слід періодично проводити обстеження серцево-судинної системи у пацієнтів, які тривалий час застосовують Золмігрен® спрей.

Пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю застосовувати препарат Золмігрен® спрей не рекомендовано.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування золмітриптану під час вагітності не вивчалася. Тому застосування препарату Золмігрен® спрей вагітним можливе лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект для жінки перевищує потенційний ризик для плода/дитини.

Немає даних стосовно проникнення золмітриптану в грудне молоко. Тому жінкам, які годують груддю, застосовувати препарат слід лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект для жінки перевищує потенційний ризик для дитини. Дослідження на тваринах показали, що при пероральному прийомі золмітриптану його концентрація у молоці в 4 рази вища, ніж у плазмі крові.

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. Однак пацієнтам, діяльність яких вимагає швидкості психомоторних реакцій, рекомендовано враховувати, 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 першої дози. Максимальна добова доза – 10 мг.

Для пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки коригування дози не потрібне. Пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки застосовувати препарат не рекомендовано.

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

Інструкція для застосування.

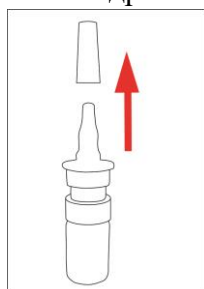
Для більшої ефективності спрею Золмігрен® спрей перед його застосуванням слід прочистити ніздрі (м'яко висякатися).

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.

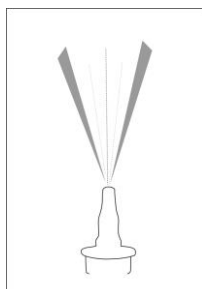
Якщо після останнього застосування препарату минуло більше чотирьох тижнів, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози. В період між використанням флакон з препаратом слід зберігати зі щільно закритим ковпачком.

При застосуванні флакон слід тримати розпилювачем догори.

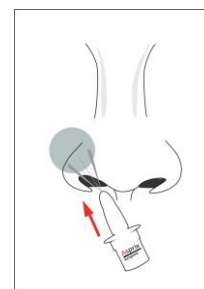
Нахилити голову трохи вперед, розпилювач ввести в ніздрю, злегка нахиливши кінчик розпилювача від центра носа, і зробити одне натиснення. У разі необхідності, повторити теж саме з іншою ніздрею.



Крок 1



Крок 2



Крок 3

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому не рекомендовано застосовувати у цій віковій групі.

Передозування.

Симптоми: у добровольців, які приймали одноразово внутрішньо золмітриптан у дозі 50 мг, спостерігався седативний ефект. Нагляд за пацієнтами в разі передозування повинен тривати принаймні 15 годин або до зникнення симптомів чи ознак.

Лікування: симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; аритмія; тахікардія; лабільність артеріального тиску; інфаркт міокарда; стенокардія; коронароспазм.

З боку центральної та периферичної нервової системи: порушення чутливості, запаморочення, головний біль, гіперестезія, парестезія, сонливість, відчуття жару, втрата свідомості, депресія, безсоння, судоми, нервові збудження, тривога, амнезія, шум у вухах, галюцинації, кома, гіпертермія, синдром Рейно, цереброваскулярні порушення, у тому числі інсульт.

З боку травної системи: біль у животі, нудота, блювання, сухість у роті; ішемія та інфаркт шлунково-кишкових судин (клінічні прояви представлені болем в животі та діареєю з домішками крові або болем у черевній порожнині), інфаркт селезінки, диспепсія, дизфагія.

З боку сечостатевої системи: поліурія, часте сечовипускання; імперативні позиви до сечовипускання.

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, біль у м'язах.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, набряк Квінке та анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку дихальної системи: бронхіт, посилення кашлю, задишка, носова кровотеча, набряк гортані, фарингіт, риніт, синусит.

З боку органів зору: кон'юнктивіт, сухість очей, дефект поля зору.

Загальні розлади: астенія, відчуття важкості, стискання, болю чи тиску в горлі, шиї, грудній клітці та кінцівках, підвищена пітливість.

Певні симптоми можуть належати самій мігрені.

Термін придатності.

2 роки.

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. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник. ПАТ «Фармак».

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

Дата останнього перегляду. 28.11.2019.