МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИГРЕНИУМ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008564/10- 250422
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: МИГРЕНИУМ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Кофеин+Парацетамол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку:

Действующие вещества: кофеин – 65,0 мг, парацетамол – 500,0 мг;

Вспомогательные вещества (ядро): крахмал картофельный – 33,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 60,0 мг, кроскармеллоза натрия – 14,0 мг, гипролоза – 14,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 7,0 мг, магния стеарат – 7,0 мг;

Вспомогательные вещества (пленочная оболочка): гипролоза – 12,0 мг, коповидон – 5,0 мг, тальк – 3,0 мг, титана диоксид – 5,0 мг, силиконовая эмульсия (50 % р-р) – 5,0 мг.

Описание

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее средство комбинированное (анальгезирующее ненаркотическое средство + психостимулирующее средство)

Код АТХ: N02BE71

Фармакологические свойства

Препарат МИГРЕНИУМ® оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие и содержит комбинацию двух активных ингредиентов: парацетамола и кофеина.

Кофеин стимулирует психомоторные центры головного мозга, оказывает аналептическое действие, усиливает эффект анальгетиков, устраняет сонливость и чувство усталости, повышает физическую и умственную работоспособность.

Парацетамол является анальгезирующим ненаркотическим средством, обладает обезболивающим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием.

Фармакодинамика

Кофеин

Обезболивающее адъювантное действие кофеина обусловлено следующими механизмами: блокадой периферического проноцицептивного действия аденозина, активацией центральных норадренергических путей, представляющих собой эндогенную систему подавления боли, и стимуляцией ЦНС с последующей модуляцией эффективного компонента боли. Кофеин усиливает действие парацетамола и сокращает время до наступления обезболивающего эффекта.

Клинические данные показали, что комбинация парацетамол-кофеин обеспечивает более эффективное облегчение боли по сравнению с просто парацетамолом ($p < 0,05$).

Также кофеин стимулирует психомоторные центры головного мозга, оказывает аналептическое действие, усиливает эффект анальгетиков, устраняет сонливость и чувство усталости, повышает физическую и умственную работоспособность.

Парацетамол

Неизбирательно блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), причем блокирующее действие его на синтез простагландинов - медиаторов боли и температурной реакции - происходит в большей степени в ЦНС, чем на периферии. Парацетамол также стимулирует активность нисходящих путей серотонина, что приводит к купированию передачи болевого импульса в спинном мозге.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Кофеин

После приема внутрь хорошо абсорбируется. C_{max} в плазме крови достигается через 50-75 мин. Связывание с белками плазмы – 15 %. Кофеин быстро распределяется во всех органах и тканях организма, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Парацетамол

При терапевтических дозах (10-15 мг/кг) парацетамол быстро и почти полностью всасывается в желудке и в верхних отделах тонкого кишечника, достигая пика концентрации в крови через 30-120 мин. Связывается с белками плазмы крови на 15 %. Пиковая концентрация в плазме крови достигается примерно через 10-60 минут после перорального приема.

Метаболизм

Кофеин почти полностью метаболизируется в печени путем окисления и деметилирования в виде метаболитов. Метаболизму в печени подвергается более 90 %, у детей первых лет жизни до 10-15 %. У взрослых около 80 % дозы кофеина метаболизируется в параксантин, около 10 % - в теобромин и около 4 % - в теофиллин. Эти соединения впоследствии деметилируются в монометилксантинаты, а затем в метилированные мочевые кислоты.

Парацетамол метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома Р450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глютатиона.

Выведение

Кофеин

Выведение кофеина и его метаболитов осуществляется почками (в неизменном виде у взрослых выводится 1-2 %). $T_{1/2}$ у взрослых составляет 3,9-5,3 ч (иногда до 10 ч).

Парацетамол

Средний период полувыведения парацетамола при приеме терапевтической дозы составляет около 2-3 часов. От 1 до 4 % принятой дозы выводятся с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению

Препарат МИГРЕНИУМ® применяют у взрослых и детей старше 12 лет в качестве:

• обезболивающего средства (при болевом синдроме слабой и умеренной интенсивности) при:

- зубной боли, в том числе при удалении зубов и после проведения стоматологических вмешательств;
- головной боли и мигрени;
- боли в горле;
- боли в мышцах и суставах;
- боли, обусловленной остеоартритом;
- болях в пояснице;
- невралгии;
- болезненных менструациях (дисменорее);
- ушной боли (оталгии).

• в качестве симптоматического лечения для снижения повышенной температуры тела при:

- острых респираторных и острых респираторных вирусных заболеваниях, в том числе гриппе;
- после проведения вакцинации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к парацетамолу, кофеину или любому другому компоненту препарата
- Нарушения функции печени, почек тяжелой степени
- Артериальная гипертензия
- Глаукома
- Нарушения сна
- Эпилепсия
- Детский возраст до 12 лет

Препарат *не следует* принимать одновременно с другими парацетамолсодержащими препаратами.

С осторожностью

Препарат следует применять *с осторожностью* при доброкачественных гипербилирубинемиях (в т.ч. синдром Жильбера), вирусном гепатите, алкогольном поражении печени, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, хроническом алкоголизме, нарушениях печени и почек средней тяжести, тяжелых инфекциях, дефиците глутатиона и т.д.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Парацетамол проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. В исследованиях на животных и людях не было выявлено какого-либо отрицательного воздействия применения парацетамола во время беременности и при грудном вскармливании.

Препарат МИГРЕНИУМ® содержит кофеин. При приеме кофеина существует высокий риск рождения ребенка с низкой массой тела, риск самопроизвольного аборта.

Попадая в грудное молоко, кофеин может оказывать стимулирующее действие на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Препарат МИГРЕНИУМ® не рекомендуется применять во время беременности и в период лактации.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Взрослым (включая пожилых) и детям старше 12 лет обычно назначают по 1-2 таблетки 3-4 раза/сут., если необходимо. Интервал между приемами – не менее 4 ч. Максимальная разовая доза – 2 таблетки, максимальная суточная доза – 8 таблеток.

Препарат не рекомендуется применять более пяти дней как обезболивающее и более трех дней как жаропонижающее без назначения и наблюдения врача.

Увеличение суточной дозы препарата или продолжительности лечения возможно только под наблюдением врача. Не превышайте указанную дозу. В случае передозировки немедленно обратитесь к врачу, даже если Вы чувствуете себя хорошо. Передозировка парацетамола может вызвать печеночную недостаточность.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Перед применением препарата МИГРЕНИУМ® пациентам с нарушением функции почек необходимо предварительно проконсультироваться с врачом. Ограничения, связанные с применением препаратов, содержащих комбинацию кофеина и парацетамола, у пациентов с нарушением функции почек, преимущественно связаны с содержанием парацетамола в лекарственном препарате.

Пациенты с нарушением функции печени

Перед применением препарата МИГРЕНИУМ® пациентам с нарушением функции печени необходимо предварительно проконсультироваться с врачом. Ограничения, связанные с применением препаратов, содержащих комбинацию кофеина и парацетамола, у пациентов с нарушением функции печени, преимущественно связаны с содержанием парацетамола в лекарственном препарате.

Побочное действие

В рекомендованных дозах препарат обычно хорошо переносится.

Частота побочных реакций распределяется в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (от <1/10000); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Кофеин

Нарушения со стороны нервной системы:

Частота неизвестна – повышенная возбудимость, нарушение сна, бессонница, головокружение, головные боли, тревожность, раздражительность, нервозность.

Нарушения со стороны сосудов:

Частота неизвестна – тахикардия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Частота неизвестна – диспепсические расстройства (в т.ч. тошнота, боль в эпигастрии).

При применении препарата МИГРЕНИУМ® не рекомендуется прием кофеинсодержащих продуктов, т.к. это увеличивает риск появления таких нежелательных эффектов, как бессонница, раздражительность, тревожность, головная боль, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тахикардия, сердечная аритмия.

Парацетамол

Парацетамол редко вызывает побочные эффекты.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редко – лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения метгемоглобинемия, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко – анафилаксия, кожные реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, зуд, крапивницу, ангионевротический отек (отек Квинке), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень редко – бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и непереносимостью других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко – нарушения функции печени.

При *длительном применении в высоких дозах* повышается вероятность гепатотоксического действия, нефротоксического действия и панцитопении. Также в случаях длительного применения в высоких дозах необходим контроль картины крови.

При возникновении любого из перечисленных побочных эффектов, прекратите прием препарата и немедленно обратитесь к врачу.

Передозировка

Препарат следует принимать только в рекомендуемых дозах. В случае превышения рекомендованной дозы следует немедленно обратиться за медицинской помощью, даже при хорошем самочувствии, так как существует риск отсроченного серьезного повреждения печени.

Кофеин

Симптомы

Боль в эпигастрии, рвота, частое мочеиспускание, тахикардия, аритмия, стимуляция ЦНС (бессонница, беспокойство, ажитация, тревога, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, тремор и судороги). Следует, однако, учитывать, что появление клинически значимых симптомов передозировки

кофеина при приеме данного препарата всегда связано с тяжелым поражением печени на фоне передозировки парацетамола.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение включает поддерживающие мероприятия, например, обильное питье и поддержание жизненно важных показателей. В течение от 1 часа до 4 часов после передозировки рекомендуется прием активированного угля. Для уменьшения воздействия передозировки кофеином на функции ЦНС рекомендуется введение седативных препаратов внутривенно и антагонистов бета-адренорецепторов для снижения кардиотоксического эффекта.

Парацетамол

Симптомы

У взрослых пациентов поражение печени развивается после приема более 10 г парацетамола. При наличии факторов, оказывающих влияние на токсичность парацетамола для печени (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания») поражение печени возможно после приема 5 и более грамм парацетамола.

При длительном применении препарата с превышением рекомендованной дозы препарат может оказать нефротоксическое действие (почечная колика, неспецифическая бактериурия, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз).

В течение первых 24 часов после передозировки – тошнота, рвота, боли в желудке, бледность кожных покровов, анорексия. Через 1-2 сут. определяются признаки поражения печени (болезненность в области печени, повышение активности «печеночных» ферментов). Возможно развитие нарушения углеводного обмена и метаболического ацидоза.

В тяжелых случаях передозировки в результате печеночной недостаточности может развиться энцефалопатия (нарушение функции мозга), кровотечения, гипогликемия, отек мозга, вплоть до летального исхода. Возможно развитие острой печеночной недостаточности с острым тубулярным некрозом,

характерными признаками которого являются: боль в поясничной области, гематурия (примесь крови или эритроцитов в моче), протеинурия (повышенное содержание белка в моче), при этом тяжелое поражение печени может отсутствовать. Отмечались случаи нарушения сердечного ритма, панкреатита.

Передозировка парацетамола может вызвать печеночную недостаточность, которая может привести к необходимости пересадки печени или смерти. Кроме того, наблюдается острый панкреатит, сопровождающийся печеночной дисфункцией и гепатотоксичностью.

Лечение

При подозрении на передозировку, даже при отсутствии выраженных первых симптомов, необходимо прекратить применение препарата и немедленно обратиться за врачебной помощью. В течение 1 часа после передозировки рекомендуется промывание желудка и прием энтеросорбентов (активированный уголь, полифепан). Следует определить уровень парацетамола в плазме крови, но не ранее чем через 4 часа после передозировки (более ранние результаты недостоверны).

Введение ацетилцистеина в течение 24 часов после передозировки. Максимальное защитное действие обеспечивается в течение первых 8 часов после передозировки, со временем эффективность антидота резко падает. При необходимости вводят ацетилцистеин внутривенно. При отсутствии рвоты до поступления пациента в стационар возможно применение метионина. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема. Лечение пациентов с серьезным нарушением функции печени через 24 часа после приема парацетамола должно проводиться совместно со специалистами токсикологического центра или специализированного отделения заболеваний печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Если пациент уже принимает другие лекарственные препараты, до начала приема препарата МИГРЕНИУМ® следует обратиться за консультацией к врачу.

При одновременном применении с кофеином уменьшается действие снотворных препаратов и средств для наркоза.

При одновременном применении с кофеином возможно усиление действия анальгетиков-антипиретиков, салициламида, напроксена.

При одновременном применении эстрогенов (гормональных контрацептивов, средств для ЗГТ) возможно повышение интенсивности и длительности действия кофеина за счет ингибирования эстрогенами изофермента CYP1A2.

При одновременном применении аденозина кофеин уменьшает повышенную ЧСС и изменения АД, вызванные инфузией аденозина; уменьшает вазодилатацию, обусловленную действием аденозина.

При одновременном применении возможно повышение биодоступности, скорости всасывания и концентрации в плазме крови ацетилсалициловой кислоты.

При одновременном применении мексилетин уменьшает клиренс кофеина и повышает его концентрации в плазме, по-видимому, за счет ингибирования мексилетином метаболизма кофеина в печени.

Метоксален уменьшает выведение кофеина из организма с возможным усилением его эффекта и развитием токсического действия.

Совместное применение кофеина с бета-адреноблокаторами может приводить к взаимному подавлению терапевтических эффектов.

Кофеин ускоряет всасывание и усиливает действие сердечных гликозидов, повышает их токсичность.

Вследствие индукции микросомальных ферментов печени под влиянием фенитоина при его одновременном применении происходит ускорение метаболизма и выведения кофеина.

Флуконазол и тербинафин вызывают умеренное повышение концентрации кофеина в плазме крови, кетоконазол – менее выраженное.

Наиболее выраженные увеличение AUC и уменьшение клиренса наблюдаются при одновременном применении кофеина с эноксацином, ципрофлоксацином, пипемидовой кислотой; менее выраженные изменения – с пефлоксацином, норфлоксацином, флероксацином.

При одновременном применении кофеин ускоряет всасывание эрготамина.

Кофеин увеличивает выведение препаратов лития с мочой.

При регулярном приеме в течение длительного времени парацетамол усиливает действие непрямых антикоагулянтов (варфарин и другие кумарины), что увеличивает риск кровотечений. Эпизодический прием разовой дозы препарата, содержащего парацетамол, не оказывает значимого влияния на действие непрямых антикоагулянтов.

Парацетамол усиливает действие ингибиторов МАО.

Барбитураты, карбамазепин, фенитоин, примидон, этанол, рифампицин, фенилбутазон, препараты зверобоя, трициклические антидепрессанты и другие стимуляторы микросомального окисления увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, обуславливая возможность развития тяжелого поражения печени при небольших передозировках парацетамола (5 грамм и более).

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин) снижают риск гепатотоксического действия парацетамола.

Под воздействием парацетамола время выведения левомицетина (хлорамфеникола) увеличивается в 5 раз, вследствие чего возрастает риск отравления левомицетином (хлорамфениколом).

Метоклопрамид и домперидон увеличивают, а колестирамин снижает скорость всасывания парацетамола. Препарат может снижать эффективность урикозурических препаратов.

Длительное совместное применение парацетамола и других НПВП повышает риск развития «анальгетической» нефропатии и почечного папиллярного

некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности. Одновременное длительное назначение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почек или мочевого пузыря.

Совместное применение флуфлоксациллина с парацетамолом может привести к метаболическому ацидозу, особенно у пациентов с факторами риска истощения глутатиона, такими как сепсис, неполноценное питание или хронический алкоголизм.

Одновременный прием парацетамола и алкогольных напитков повышает риск развития гепатотоксических эффектов и острого панкреатита.

Особые указания

Данные по влиянию препарата на фертильность отсутствуют.

Если при приеме препарата улучшение состояния не наблюдается или головная боль становится постоянной, необходимо обратиться к врачу.

Препарат МИГРЕНИУМ® не следует применять с другими парацетамолсодержащими препаратами, поскольку это может вызвать передозировку парацетамола.

Во время приема препарата не рекомендуется избыточное употребление кофеинсодержащих пищевых продуктов (чая, кофе и др.), так как это может привести к появлению беспокойства, тревожности, раздражительности, бессонницы, головной боли, нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, тахикардии, сердечной аритмии.

Пациенты с дефицитом глутатиона вследствие расстройства пищевого поведения, цистического фиброза, ВИЧ-инфекции, голодания, истощения подвержены передозировке, поэтому необходимо соблюдать меры предосторожности и перед приемом препарата рекомендуется проконсультироваться с врачом. Зарегистрированы случаи развития печеночной недостаточности/нарушений функции печени при небольшой передозировке парацетамола (5 г и более) у пациентов с низким уровнем глутатиона, в частности у крайне истощенных пациентов, страдающих анорексией, хроническим алкоголизмом или пациентов с низким индексом

массы тела.

Применение препарата МИГРЕНИУМ® пациентами с низким уровнем глутатиона, например, при сепсисе, может повышать риск метаболического ацидоза, сопровождающегося симптомами учащенного, затрудненного дыхания (чувство нехватки воздуха, одышка), тошнотой, рвотой, потерей аппетита. При одновременном проявлении этих симптомов следует немедленно обратиться к врачу.

ВО ИЗБЕЖАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПАРАЦЕТАМОЛ НЕ СЛЕДУЕТ СОЧЕТАТЬ С ПРИЕМОМ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ, А ТАКЖЕ ПРИНИМАТЬ ЛИЦАМ, СКЛОННЫМ К ХРОНИЧЕСКОМУ ПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ.

Сопутствующие заболевания печени повышают риск дальнейшего повреждения печени при приеме препарата МИГРЕНИУМ®. При приеме препарата у пациентов с неалкогольным циррозом печени есть высокий риск передозировки. У больных, страдающих атопической бронхиальной астмой, поллинозами, имеется повышенный риск развития аллергических реакций.

При проведении анализов на определение мочевой кислоты и содержания глюкозы в крови следует сообщить врачу о приеме препарата.

Может изменить результаты анализов допинг-контроля спортсменов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и/или другими механизмами маловероятно.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 65 мг+500 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или 1, 2, или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Без рецепта.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Тел.: +7 (8342) 38-03-68

E-mail: biohimic@biohimic.ru, www.biohimik.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Руководитель отдела
регистрации и регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС» Т.В. Лютова