

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мигрепам, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золмитриптан.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг золмитриптана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Купирование приступов мигрени с аурой и без ауры у взрослых от 18 до 65 лет.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата для снятия приступа мигрени – 2,5 мг (1 таблетка).

Рекомендуется принимать препарат как можно раньше с момента начала головной боли, однако препарат эффективен и при приеме в более поздние сроки после начала приступа.

Если симптомы мигрени возникают вновь в течение 24 часов, можно принять повторную дозу препарата Мигрепам. Не следует принимать повторную дозу ранее, чем через 2 часа после приема первой дозы. Если после приема первой дозы не отмечено клинического эффекта, маловероятна польза от повторного приема препарата во время того же приступа.

Если у пациента не был достигнут терапевтический эффект после приема дозы 2,5 мг, для снятия последующих приступов мигрени можно применять препарат Мигрепам в дозе 5 мг (2 таблетки).

Не следует принимать более 2 доз препарата Мигрепам в сутки. Суммарная доза золмитриптана, принятая в течение суток, не должна превышать 10 мг (4 таблетки).

Препарат Мигрепам не показан для профилактики мигрени.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

Эффективность и безопасность золмитриптана у пациентов старше 65 лет не установлена. Поэтому применение препарата Мигрепам у пациентов пожилого возраста не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Метаболизм препарата у пациентов с нарушением функции печени снижен. По этой причине для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени суммарная доза золмитриптана, принятая в течение суток, не должна превышать 5 мг.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы не требуется, если клиренс креатинина выше 15 мл/мин. Препарат противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 15 мл/мин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, требующее коррекции дозы

Для пациентов, принимающих циметидин или селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин и другие хинолоны), суммарная доза золмитриптана, принятая в течение суток, не должна превышать 5 мг.

Дети

Эффективность и безопасность применения золмитриптана у детей до 12 лет не изучалась. Эффективность применения золмитриптана в плацебоконтролируемом клиническом исследовании у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет не установлена. Применение препарата Мигрепам у детей и подростков не рекомендуется.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к золмитриптану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст до 18 лет.
- Пожилой возраст – старше 65 лет (эффективность и безопасность применения не изучена).
- Период беременности (безопасность применения не изучена).
- Гемиплегическая, базилярная и офтальмоплегическая мигрень.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

- Ишемическая болезнь сердца.
- Коронарный вазоспазм/стенокардия Принцметала.
- Заболевания периферических артерий.
- Нарушение мозгового кровообращения (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака) в анамнезе.
- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта или аритмии, ассоциированные с другими дополнительными путями проведения импульса.
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 15 мл/мин).
- Одновременное применение с другими агонистами серотониновых 5HT_{1B/1D} – рецепторов (например, суматриптаном, наратриптаном), эрготамином или его производными (в том числе метизергидом), а также в течение 24 часов после их отмены.
- Одновременное применение с ингибиторами MAO-A и в течение 14 дней после их отмены.
- Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелое нарушение функции печени.

Особые указания

Препарат Мигрепам может применяться только в случаях четко диагностированной мигрени. До назначения золмитриптана, как и других средств для купирования мигрени, необходимо исключить другие возможные серьезные неврологические заболевания у пациентов с ранее не диагностированной мигренью, а также у пациентов с установленным диагнозом мигрени при наличии атипичных симптомов. Золмитриптан не показан для лечения гемиплегической, базилярной и офтальмоплегической мигрени. У пациентов, принимающих агонисты серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, отмечались инсульты, кровоизлияния в головной мозг, субарахноидальные кровоизлияния и другие нарушения мозгового кровообращения. Пациенты с мигренью могут быть подвержены риску развития определенных нарушений мозгового кровообращения.

Не следует применять золмитриптан у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта или аритмиями, ассоциированными с другими дополнительными путями проведения импульса.

Очень редко при применении данного класса препаратов (агонисты серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов) отмечались коронарный ангиоспазм, стенокардия и инфаркт миокарда.

Перед назначением золмитриптана пациентам с факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) (например, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез в отношении ИБС) рекомендуется провести обследование сердечно-сосудистой системы, необходимо контролировать артериальное давление и электрокардиограмму. Особое внимание следует уделять женщинам в постменопаузальном периоде и мужчинам старше 40 лет при наличии указанных факторов риска. Тем не менее не у всех пациентов при обследовании удастся выявить сердечно-сосудистые заболевания, и в очень редких случаях серьезные сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться у пациентов, не имевших указаний на сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

Как и в случае применения других агонистов серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, при применении золмитриптана сообщалось об ощущениях тяжести, давления или стеснения в области сердца. При возникновении болей в области грудной клетки или симптомов ишемической болезни сердца следует прекратить прием золмитриптана до проведения соответствующего медицинского обследования.

Как и в случае других агонистов серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, транзиторное повышение артериального давления отмечалось у пациентов независимо от наличия артериальной гипертензии в анамнезе (очень редко такое повышение артериального давления было клинически выраженным). Не следует превышать рекомендованные дозы золмитриптана.

Побочные эффекты могут быть более частыми при одновременном приеме триптанов и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Отмечалось развитие серотонинового синдрома при одновременном применении триптанов и СИОЗС или СИОЗСиН. Серотониновый синдром может включать следующие признаки и симптомы: изменения психического состояния, вегетативные и нервно-мышечные симптомы. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами при одновременном назначении препарата Мигрепам и СИОЗС или СИОЗСиН, особенно в период начала терапии, увеличения дозы или добавления к терапии другого препарата, влияющего на обмен серотонина (см. раздел 4.5.).

Чрезмерное применение противомигренозных препаратов может приводить к увеличению частоты возникновения головной боли, что потенциально требует отмены лечения. Если у пациента отмечаются частые или ежедневные головные боли, несмотря на регулярный прием препаратов для лечения этого состояния, следует помнить о возможности развития головной боли при избыточном употреблении лекарственных препаратов для терапии головной боли.

Как и при применении других агонистов $5HT_{1B/1D}$ -рецепторов, сообщалось о редких случаях анафилаксии/анафилактоидных реакций у пациентов, получавших золмитриптан.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях по изучению взаимодействия золмитриптана с кофеином, эрготамином, дигидроэрготамином, парацетамолом, метоклопрамидом, пизотифеном, флуоксетином, рифампицином и пропранололом клинически значимых изменений фармакокинетических параметров золмитриптана и его активного метаболита выявлено не было.

Результаты исследований с участием здоровых добровольцев свидетельствуют об отсутствии фармакокинетического и клинически значимого взаимодействия золмитриптана и эрготамин. Однако из-за теоретического риска коронарного ангиоспазма одновременное применение этих препаратов противопоказано. Рекомендуется применять золмитриптан не ранее чем через 24 часа после приема препаратов эрготамин или его производных.

После применения моклобемида (ингибитор МАО-А) отмечалось небольшое увеличение (на 26 %) AUC золмитриптана и трехкратное увеличение AUC его активного метаболита.

После приема циметидина, ингибитора цитохрома P_{450} , отмечалось увеличение периода полувыведения золмитриптана на 44 % и увеличение AUC на 48 %. Период полувыведения и AUC активного N-дезметилированного метаболита увеличивались вдвое. Поэтому для пациентов, принимающих циметидин, суммарная доза золмитриптана, принятая в течение суток, не должна превышать 5 мг. Основываясь на общем профиле взаимодействия золмитриптана, нельзя исключить возможность его взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP1A2 цитохрома P_{450} . Поэтому для пациентов, принимающих селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин,

ципрофлоксацин и другие хинолоны), суммарная доза золмитриптана, принятая в течение суток, не должна превышать 5 мг.

Фармакокинетическое взаимодействие золмитриптана с селегилином (ингибитор МАО-B) и флуоксетином (селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)) не было подтверждено. Однако при одновременном применении триптанов и СИОЗС или СИОЗСиН (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) были описаны случаи развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.4.).

Как и другие агонисты серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, золмитриптан может замедлять абсорбцию других лекарственных средств.

Побочные эффекты могут быть более частыми при одновременном приеме триптанов и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения золмитриптана во время беременности не изучалась. Результаты исследований на животных не выявили прямых тератогенных эффектов. Однако некоторые данные исследований эмбриотоксичности свидетельствуют о возможном снижении жизнеспособности эмбрионов. Применение препарата противопоказано в период беременности.

Лактация

Золмитриптан проникает в молоко лактирующих животных. Неизвестно, проникает ли золмитриптан в грудное молоко женщин в период грудного вскармливания. Поэтому необходимо с осторожностью подходить к вопросу назначения препарата женщинам в период грудного вскармливания. Прекращение грудного вскармливания на 24 часа позволяет минимизировать воздействие золмитриптана на грудного ребенка. На время терапии препаратом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мигрепам оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Не наблюдалось значительного ухудшения в выполнении психомоторных тестов при приеме золмитриптана в дозе до 20 мг. Пациентам, деятельность которых требует высокой скорости психомоторных реакций (например, управление транспортным средством или механизмами), рекомендуется соблюдать осторожность из-за возможного развития сонливости и других симптомов мигрени.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты золмитриптана, как правило, возникают в течение 4 часов после приема препарата, носят транзиторный характер и разрешаются спонтанно без лечения. Частота побочных эффектов не увеличивается при приеме повторных доз. Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – нарушения чувствительности, головокружение, гиперестезия, парестезии, сонливость, ощущение «тепла» или «холода», вертиго, головная боль.

Нарушения со стороны сердца

Часто – ощущение сердцебиения; нечасто – тахикардия; очень редко – инфаркт миокарда, стенокардия, коронарный ангиоспазм.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто – незначительное повышение артериального давления, транзиторное повышение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто – боль в животе, тошнота, рвота, сухость во рту, диспепсия, дисфагия; очень редко – ишемия или инфаркт (например, ишемия или инфаркт кишки, инфаркт селезенки), симптомами которых могут быть диарея с примесью крови и боль в животе.

Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто – мышечная слабость, миалгия.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто – полиурия, частое мочеиспускание; очень редко – императивные позывы к мочеиспусканию.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – астения, инертность, чувство стеснения дыхания, боль или чувство стеснения в глотке, области шеи, грудной клетке или конечностях, повышенное потоотделение.

Некоторые из перечисленных симптомов могут быть симптомами мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

«Горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме внутрь золмитриптана в дозе 50 мг здоровыми добровольцами обычно отмечался седативный эффект. Период полувыведения золмитриптана составляет 2,5–3 часа, поэтому при передозировке наблюдение за пациентом должно продолжаться, как минимум в течение 15 часов или пока имеются симптомы передозировки.

Лечение

Для золмитриптана нет специфического антидота. В случае выраженной интоксикации рекомендуются мероприятия интенсивной терапии, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции легких, а также наблюдение и поддержку функции сердечно-сосудистой системы.

Эффект гемодиализа и перитонеального диализа в отношении концентрации золмитриптана в сыворотке не установлен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противомигренозное средство.

Код АТХ: N02CC03

Механизм действия

Золмитриптан является селективным агонистом серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, стимуляция которых приводит к вазоконстрикции. Обладает высоким сродством к рекомбинантным серотониновым 5HT_{1B/1D}-рецепторам человека и умеренным сродством к

серотониновым 5HT_{1A}-рецепторам. Золмитриптан не обладает сродством и не проявляет существенной фармакологической активности по отношению к серотониновым 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, адренергическим, гистаминовым, мускариновым и дофаминергическим рецепторам.

Фармакодинамические эффекты

Введение золмитриптана лабораторным животным приводило к вазоконстрикции в бассейне сонной артерии. Кроме того, результаты исследований на лабораторных животных свидетельствуют о том, что золмитриптан блокирует центральную и периферическую активность тройничного нерва за счет ингибирования высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина, вазоактивного интестинального пептида и субстанции Р.

В клинических исследованиях эффект золмитриптана в отношении головной боли и других симптомов мигрени (таких как тошнота, фотофобия, фонофобия) отмечался через 1 час и нарастал в период от 2 до 4 часов после приема препарата.

Золмитриптан одинаково эффективен в отношении мигрени с аурой, мигрени без ауры и мигрени, ассоциированной с менструацией. Прием золмитриптана во время ауры не предотвращал мигренозной головной боли, поэтому препарат следует принимать после начала болевого приступа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь золмитриптан быстро и полно абсорбируется (минимум 64 %). Абсорбция золмитриптана не зависит от приема пищи. Средняя абсолютная биодоступность составляет приблизительно 40 %.

При приеме здоровыми добровольцами разовой дозы в диапазоне от 2,5 до 50 мг золмитриптан и его активный метаболит имеют дозозависимые площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}). C_{max} достигается в течение 1,5 часов (75 % C_{max} – в течение 1 часа) и поддерживается в течение последующих 4–6 часов. При приеме нескольких доз кумуляции препарата не наблюдалось. В течение 4 часов после приема препарата внутрь во время приступа мигрени концентрация золмитриптана и его метаболитов в плазме крови была ниже, чем в случае приема препарата в межприступный период. Вероятно, это объясняется замедлением абсорбции золмитриптана, связанным с замедлением опорожнения желудка во время приступа мигрени.

Распределение

Средний объем распределения составляет 7,0 л/кг. Связь с белками плазмы низкая (приблизительно 25 %).

Биотрансформация

Активный метаболит золмитриптана (N-дезметилметаболит) также является агонистом серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, в 2–6 раз более сильным, чем золмитриптан.

Элиминация

Золмитриптан элиминируется преимущественно путем печеночной биотрансформации с последующим выведением метаболитов с мочой. Установлены три основных метаболита: индолуксусная кислота (основной метаболит, выявляемый в плазме крови и моче), N-оксид- и N-дезметил-производные. N-дезметилованный метаболит является активным, а два других метаболита не проявляют фармакологической активности. Концентрация N-дезметилметаболита в плазме примерно в 2 раза меньше концентрации золмитриптана. Следовательно, можно предположить, что этот метаболит вносит свой вклад в терапевтическое действие препарата Мигрепам. Более 60 % золмитриптана, введенного в виде разовой пероральной дозы, выводится с мочой (преимущественно в виде индолуксусного метаболита), и около 30 % выводится через кишечник, преимущественно в неизмененном виде. Средний общий плазменный клиренс золмитриптана равен 31,5 мл/мин/кг, одну шестую величины которого составляет почечный клиренс. Почечный клиренс выше, чем величина клубочковой фильтрации, что предполагает наличие канальцевой секреции.

Средний период полувыведения золмитриптана и N-дезметилованного метаболита составляет 4,7 часов и 5,7 часов у здоровых добровольцев, 7,3 часов и 7,5 часов у пациентов с умеренным нарушением функции печени и 12 часов и 7,8 часов у пациентов с выраженным нарушением функции печени, соответственно.

Почечная недостаточность

Почечный клиренс золмитриптана и его метаболитов в 7–8 раз ниже у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью, по сравнению со здоровыми лицами, хотя AUC золмитриптана и активного метаболита увеличивается незначительно (на 16 % и 35 %, соответственно) с увеличением периода полувыведения на 1 час (до 3–3,5 часов). Значения этих фармакокинетических параметров не выходили за пределы значений, отмеченных у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени отмечалось замедление метаболизма золмитриптана, пропорциональное тяжести нарушения функции печени. У пациентов с выраженным нарушением функции печени, по сравнению со здоровыми добровольцами,

было показано увеличение AUC на 226 %, $C_{\max}$ – на 47 %, периода полувыведения – до 12 часов. При этом отмечалось снижение концентрации метаболитов золмитриптана, в том числе активного метаболита.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические параметры у здоровых лиц пожилого возраста аналогичны таковым у молодых здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят)

Магния стеарат

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

Титана диоксид

Тальк

Железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2, 3, 5, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: +7 (495) 646-28-68.

E-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «АЛИУМ»

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Тел.: +7 (495) 646-28-68.

E-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мигрепам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.