

Состав

действующее вещество: золмитриптан;

1 доза содержит золмитриптана 5 мг;

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, кислота лимонная, кислота; натрия фосфат, дигидрат; декспантенол; вода очищенная.

Лекарственная форма

Спрей назальный дозированный.

Основные физико-химические свойства: жидкость желтого цвета. Допускается легкая опалесценция.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при мигрени. Селективные агонисты 5-НТ 1-рецепторов серотонина. Золмитриптан. Код АТХ N02C C03.

Фармакодинамика

Противомигренозное средство. Золмитриптан является селективным агонистом рекомбинантных 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов серотонина сосудов человека. Имеет умеренную родство с серотониновым 5-НТ 1А-рецепторами, не имеет существенной аффинности или фармакологической активности по 5НТ₂-, 5НТ₃-, 5НТ₄-серотониновых рецепторов,, α 1-, α 2-, β 1-адренорецепторов, Н₁, Н₂-рецепторов, М-Холиновый рецепторов, D₁-, D₂-допаминовых рецепторов.

Благодаря свойствам агониста 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов сосудов применение золмитриптана вызывает вазоконстрикцию преимущественно краниальных сосудов, ассоциированную с блокировкой высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина, вазоактивного интестинального пептида и субстанции Р.

В дополнение к периферическому действию золмитриптан влияет на ядра ствола головного мозга, вовлеченные в механизм развития приступов мигрени, что объясняет устойчивый эффект повторного применения при лечении серии из нескольких приступов мигрени у одного пациента. При приступе мигрени отмечается вазодилатация благодаря активации рефлекторного возбуждения поддерживаемого ортодромными волокнами тройничного нерва и парасимпатической иннервации церебральной циркуляции через высвобождение вазоактивного интестинального пептида как основного эффекторному

нейромедиатора. Золмитриптан блокирует рефлекторное возбуждение и высвобождение вазоактивного интестинального пептида, приостанавливает развитие приступа мигрени без прямого анальгетического действия.

Наряду с купированием мигренозных нападений ослабляет тошноту, рвоту (особенно при левосторонних атаках), фото- и фонофобия. Высокоэффективный в комплексном лечении мигренозных статусов (серии из нескольких тяжелых, следующих друг за другом, приступов мигрени продолжительностью 2-5 суток). Устраняет мигрень, ассоциированную с менструацией.

Клиническая эффективность и безопасность

Одно контролируемое клиническое исследование в 696 подростков с мигренью не продемонстрировало преимущество таблеток золмитриптана в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг по сравнению с плацебо. Эффективность не была продемонстрирована.

Фармакокинетика

Абсорбция. Золмитриптан при назальном применении быстро абсорбируется в носоглотке, что было подтверждено исследованием позитронно-эмиссионной томографии с использованием радиоактивного [карбонил-11C] золмитриптана. Средняя относительная биодоступность Золмигрен® спрей составляет 102% по сравнению с пероральным применением золмитриптана в форме таблетки. У здоровых добровольцев после применения разовых и многократных интраназальных доз золмитриптан и его активный метаболит N-десметил-золмитриптан имеют пропорционально зависимые от дозы площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальную концентрацию (C_{max}) в диапазоне доз от 1 до 5 мг. В среднем 40% C_{max} от исходного золмитриптана достигается в течение 15 минут. Появление активного метаболита N-десметил-золмитриптана в плазме крови, частично образуется за счет метаболизма первого прохождения, задерживается на 15-60 минут после приема. Золмитриптан определяется в плазме крови через 5 минут, а время достижения его максимальной концентрации (t_{max}) составляет 3 часа. После применения препарата его терапевтическая концентрация в плазме крови поддерживается в течение 4-6 часов. При повторном применении кумуляции препарата не наблюдается.

Концентрация в плазме и фармакокинетика элиминации золмитриптана и трех основных метаболитов для назального спрея и обычных таблетированных препаратов похожи.

Было установлено, что всасывание назального спрея золмитриптана у здоровых добровольцев не изменяется при одновременном применении с симпатомиметическим назальным противоотечным средством ксилометазолин.

Распределение. Средний кажущийся объем распределения для назального спрея Золмигрен® спрей составляет 8,4 л/кг. Связывание с белками плазмы крови - 25%.

Метаболизм. Установлены три основные метаболиты золмитриптана: индолоцтова кислота (основной метаболит в плазме и моче), N-оксид- и N-десметиланалог. N-десметилированный метаболит (183C91) является активным, а два других метаболита - неактивные. N-десметилированный метаболит также обладает активностью агониста серотониновых 5-HT_{1B/1D}-рецепторов сосудов, но в 2-6 раз выше, чем золмитриптан.

Фармакокинетика N-десметильованого метаболита схожа с фармакокинетикой золмитриптана. После однократного и многократного дозирования в диапазоне доз 0,1-10 мг золмитриптан и его N-десметильований метаболит демонстрируют линейность кинетики.

Метаболизм золмитриптана зависит от CYP1A2, а метаболизм активного метаболита N-десметил-золмитриптана происходит через ферментную систему MAO A (MAO-A).

N-десметильований метаболит обнаруживается в плазме крови через 15 минут, а T_{max} составляет 3 часа.

Экскреция. Выведение золмитриптана и активного метаболита N-десметил-золмитриптана после перорального и интраназального применения одинакова. Период полувыведения золмитриптана и N-десметильованого метаболита составляет примерно 3 часа.

В исследовании при пероральном применении золмитриптана было установлено, что 65% введенной дозы выделяется с мочой (преимущественно в виде индолоцтового метаболита) и примерно 30% введенной дозы выделяется с калом, преимущественно в виде неизмененного вещества.

Средний общий клиренс препарата Золмигрен® спрей равен 25,9 мл/мин/кг, 1/6 часть которого составляет почечный клиренс. Почечный клиренс больше, чем скорость клубочковой фильтрации, что позволяет предположить наличие канальцевой секреции.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста

При пероральном приеме золмитриптана здоровыми добровольцами пожилого возраста (65-76 лет), не страдали мигренозной головной болью, наблюдались такие же фармакокинетические показатели препарата, как и у здоровых добровольцев молодого возраста (18-39 лет), которые также не страдали мигренозной головной болью .

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс золмитриптана и всех его метаболитов у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью снижен в 7-8 раз, хотя AUC исходного соединения и активного метаболита лишь незначительно увеличена (на 16 и 35% соответственно), а период полувыведения увеличился на 1 час и достигал 3-3,5 часа. Значение этих фармакокинетических параметров не выходили за пределы значений у здоровых добровольцев. Эти данные получены из исследований применения золмитриптана в форме таблеток.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследования о влиянии заболеваний печени на фармакокинетику золмитриптана при применении пероральной формы препарата позволило установить, что у пациентов с выраженными нарушениями функции печени, по сравнению со здоровыми добровольцами, увеличено AUC и C_{max}: на 94% и 50% соответственно у пациентов с умеренным печеночным заболеванием и на 226% и на 47% - у пациентов с тяжелым печеночным заболеванием по сравнению со здоровыми добровольцами. Сокращается время пребывания в организме метаболитов, включая активный метаболит. Для метаболита N-десметил-золмитриптана AUC и C_{max} были снижены на 33% и 44% соответственно у пациентов с умеренным заболеванием печени и на 82% и 90% - у пациентов с тяжелым заболеванием печени.

T_{1/2} золмитриптана составлял 4,7 ч у здоровых добровольцев, 7,3 часа - у пациентов с умеренным заболеванием печени и 12 часов - у пациентов с тяжелым заболеванием печени. Соответствующие значения T_{1/2} для метаболита N-десметил-золмитриптана составили 5,7 часа, 7,5 часа и 7,8 часа соответственно. Не проводилось исследований для характеристики фармакокинетики интраназального золмитриптана у пациентов с нарушениями функции печени.

Пациенты с гипертонической болезнью сердца

При пероральном приеме золмитриптана пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией отсутствовал влияние на фармакокинетику и

показатели артериального давления сравнению с таковым у добровольцев с нормальным артериальным давлением.

Фармакокинетические взаимодействия

В небольшой группе здоровых добровольцев не было зафиксировано фармакокинетического взаимодействия с эрготамином. Одновременный прием золмитриптана с эрготамином/кофеином хорошо переносился и не приводил к увеличению побочных эффектов или изменений артериального давления по сравнению с монотерапией Золмитриптан. Эти данные получены из исследований золмитриптана в форме таблеток.

С точки зрения фармакокинетики, селегилин (ингибитор МАО-В) и флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)) со Золмитриптан не взаимодействуют. Эти данные получены из исследований золмитриптана в форме таблеток.

После применения рифампицина клинически значимых различий в фармакокинетике золмитриптана или его активного метаболита не наблюдалось. Эти данные получены из исследований золмитриптана в форме таблеток.

Показания

Купирования приступа мигрени с аурой и без ауры.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца;
- ангиоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала);
- цереброваскулярные нарушения и транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе;
- одновременное применение эрготамина, производных эрготамина или других агонистов рецепторов 5HT₁.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

В исследованиях взаимодействия золмитриптана в форме таблеток для перорального применения с эрготамином, парацетамол, метоклопрамидом клинически значимых изменений фармакокинетических параметров и переносимости золмитриптана не обнаружено.

В исследованиях золмитриптана в форме таблеток для перорального применения не выявлено доказательств того, что одновременный прием препаратов для профилактики мигрени влияет на эффективность или нежелательные эффекты золмитриптана в форме спрея назального (например, бета-блокаторы, пероральный дигидроэрготамин и пизотифен).

Исходя из данных, полученных с участием здоровых добровольцев, между Золмитриптан и эрготамином не наблюдается никакой фармакокинетического взаимодействия или любой взаимодействия, должна клиническое значение. Поскольку может возрасти риск возникновения коронароспазма, препарат Золмигрэн® спрей рекомендуется принимать не ранее чем через 24 часа после применения препаратов с содержанием эрготамин. И наоборот, препарат с содержанием эрготамин рекомендуется принимать не ранее чем через 6 часов после применения Золмигрэн® спрея.

После одновременного приема моклобемида, специфического ингибитора МАО-А, и золмитриптана в форме таблеток для перорального применения наблюдалось незначительное увеличение (26%) AUC золмитриптана и трехкратное увеличение AUC активного метаболита. Поэтому пациентам, которые применяют ингибитор МАО-А, применение золмитриптана в форме спрея назального рекомендуется в дозе не более 5 мг в сутки.

Противопоказано принимать препарат Золмигрэн® спрей с другими агонистами рецепторов 5HT_{1B/1D}-за риска возникновения вазоспастических реакций в течение 24 часов.

После приема циметидина, общего ингибитора P450, и золмитриптана в форме таблеток для перорального применения период полувыведения увеличивается на 44%, а AUC - на 48%. Кроме того, циметидин удваивал период полувыведения и AUC активного, N-десметилированный метаболита. Поэтому для пациентов, принимающих препарат Золмигрэн® спрей одновременно с циметидином, нужно ограничить максимальную суточную дозу Золмигрэн® спрея не более 5,0 мг.

Исходя из общего профиля взаимодействия, нельзя исключать возможность взаимодействия со специфическими ингибиторами CYP1A2 цитохрома P450. Поэтому при применении подобных соединений, таких как флувоксамин и хинолоны (например, цiproфлоксацин), дозу также рекомендуется уменьшать.

Флуоксетин не влиял на фармакокинетику золмитриптана в исследовании с применением золмитриптана в форме таблеток. Терапевтические дозы специфических ингибиторов обратного захвата серотонина, флуоксетина, сертралина, пароксетина и циталопрама не подавляют CYP1A2. Однако после одновременного применения триптанов и СИОЗС, например флуоксетина,

пароксетина, сертралина, или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИЗЗСН), например венлафаксина, дулоксетина, сообщалось о появлении серотонинового синдрома.

При одновременном приеме золмитриптана с препаратами зверобоя (*Hypericum perforatum*) возможна взаимодействие, которое может увеличивать риск развития побочных эффектов (как и при применении с другими агонистами 5HT_{1B/1D}-серотониновых рецепторов).

Поглощения и фармакокинетика лекарственного средства не изменяются, если перед его применением использовали сосудосуживающее средство, симпатомиметик ксилометазолин.

Особенности применения

Золмигрен® спрей следует применять только тогда, когда точно установлен диагноз мигрени. Перед началом лечения головной боли у пациентов следует исключить другие потенциально серьезные неврологические состояния. Препарат не следует назначать при гемиплегической, базилярной мигрени.

При приеме 5HT_{1B/1D}-агонистов сообщалось о повышении риска возникновения цереброваскулярных нарушений (геморрагический инсульт, субарахноидальное кровотечение, ишемический инсульт).

Золмигрен® спрей не следует назначать пациентам, страдающим симптоматический синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта или аритмию, связанную с другими дополнительными проводящими путями сердца.

В единичных случаях, как и при применении других агонистов 5HT_{1B/1D}, возможен коронароспазм, стенокардия и инфаркт миокарда. Золмитриптан не следует применять пациентам с факторами риска развития ишемической болезни сердца без предварительного обследования на наличие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако обследование не позволяет выявить каждого пациента с сердечными заболеваниями, поэтому случались единичные случаи серьезных сердечных нарушений у пациентов без сердечно-сосудистых нарушений в анамнезе.

Некоторые пациенты после приема золмитриптана, как и при применении других агонистов 5HT_{1B/1D}, чувствовали тяжесть, давление или сжатия в области сердца. При появлении боли в груди или симптомов, характерных для ишемической болезни сердца, применение золмитриптана следует прекратить до тех пор, пока не будет проведено соответствующее медицинское обследование.

У пациентов как с повышением артериального давления в анамнезе, так и с нормальным артериальным давлением возможно его временное повышение. Очень редко такое повышение артериального давления связано с серьезными клиническими проявлениями.

Отмечалось развитие серотонинового синдрома при одновременном применении триптанов и СИОЗС или СИЗЗСН. Серотониновый синдром может представлять угрозу для жизни и проявляться такими признаками и симптомами (при применении серотонинергического лекарственного средства):

- спонтанный клонус;
- индуцированный или глазной клонус с возбуждением или гипергидроз;
- тремор и гиперрефлексия;
- гипертонус и повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ и индуцированный или глазной клонус.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами при одновременном назначении препарата Золмигрен® спрей и СИОЗС или СИЗЗСН, особенно в начале применения препарата, при увеличении дозы или при добавлении к терапии другого препарата, влияет на обмен серотонина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Отмена серотонинергических препаратов обычно приводит к быстрому улучшению состояния. Лечение зависит от типа и выраженности симптомов.

Длительное применение любого болеутоляющего при головной боли может усилить боль. В такой ситуации необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу. Диагноз головной боли, вызванного чрезмерным лечением, следует подозревать у пациентов с частыми или ежедневными головными болями, не уменьшаются при регулярном приеме лекарственных средств.

Как и при применении других агонистов 5HT_{1B/1D}, изредка сообщалось о анафилаксии/анафилактоидные реакции у пациентов, получавших препарат Золмигрен® спрей.

Лекарственное средство содержит бензалкония хлорид. При наружном применении вызывает раздражение, может вызвать кожные реакции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При проведении исследований было установлено, что пероральный прием золмитриптана в дозе 20 мг не влияет на результаты психомоторных тестов. Золмигрэн® спрей не влияет или незначительно влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Однако пациентов, деятельность которых требует быстроты психомоторных реакций, необходимо оговориться, что в случае возникновения приступа мигрени возможно развитие сонливости и других симптомов мигрени.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения золмитриптана во время беременности не изучалась, поэтому применение препарата беременным возможно лишь тогда, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Результаты исследований на животных не выявили прямых тератогенных эффектов.

Нет данных о проникновении золмитриптана в грудное молоко, поэтому женщинам, кормящим грудью, применять препарат следует с осторожностью. Исследования на животных показали, что золмитриптан проникает в молоко лактирующих животных.

Способ применения и дозы

Золмигрэн® спрей не предназначен для применения с целью профилактики мигренозного нападения. После возникновения приступа мигрени рекомендуется как можно раньше применить препарат. Начальная рекомендуемая доза - 2,5 мг, что соответствует одному распылению спрея Золмигрэн® спрей в дозировке 2,5 мг/дозу. Максимальная рекомендованная доза - 5 мг, что соответствует одному распылению спрея Золмигрэн® спрей в дозировке 5 мг/доза или двум распылением в дозировке 2,5 мг/дозу. При отсутствии эффекта или при рецидиве боли возможен повторный прием, но не ранее чем через 2 часа после применения первой дозы. Максимальная суточная доза - 10 мг.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Золмигрэн® спрей пациентам в возрасте от 65 лет систематически не изучались.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику золмитриптана, назального спрея, не изучали. У пациентов с умеренными или тяжелыми

нарушениями функции печени распад золмитриптана снижается после перорального применения. Пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени применять препарат рекомендуется в максимальной дозе 5 мг в сутки.

Нарушение функции почек

Нет необходимости в подборе дозы.

О взаимодействии, требующих коррекции дозы см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Инструкция по применению

Для большей эффективности спрея Золмигрен® спрей перед его применением следует прочистить нос (мягко высморкаться).

Перед первым применением препарата следует несколько раз нажать на распылитель, направляя брызги в воздух, пока не сформируется равномерная облако спрея. Теперь препарат готов к применению.

Если после последнего применения препарата прошло более четырех недель, первое распыления следует сделать в воздух для предотвращения применению неполной дозы. В период между использованием флакон с препаратом следует хранить с плотно закрытым колпачком.

При использовании флакон следует держать распылителем вверх.

Наклонить голову немного вперед, распылитель ввести в ноздрю, слегка наклонив кончик распылителя от центра носа, и сделать одно нажатие. В случае необходимости повторить то же самое с другой ноздрей.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлены, поэтому не рекомендуется применять его этой возрастной группе.

Передозировка

Симптомы. Не зафиксировано случаев передозировки золмитриптана, назального спрея. У добровольцев, принимавших однократно внутрь золмитриптан в дозе 50 мг, наблюдался седативный эффект. Период полувыведения золмитриптана после интраназального применения составляет 3 часа. Наблюдение за пациентами в случае передозировки должен длиться не

менее 15 часов или до исчезновения симптомов или признаков.

Лечение. Специфического антидота золмитриптана нет. В случае тяжелой интоксикации рекомендуются процедуры интенсивной терапии, в т.ч. обеспечение проходимости дыхательных путей, адекватной оксигенации и вентиляции, мониторинг и поддержание функций сердечно-сосудистой системы.

Побочные реакции

Золмитриптан хорошо переносится. Побочные реакции обычно легкой или умеренной характер, как правило, являются преходящими, несерьезными и появляются в течение 4 часов после приема препарата, не возникают чаще после его повторного применения и исчезают спонтанно без дополнительного лечения.

Побочные реакции классифицированы в соответствии с их частоты и воздействия на органы или системы органов. Сообщалось о нижеприведенные побочные реакции, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$) очень редко ($< 1/10\,000$).

Сердечные заболевания:

часто - сердцебиение;

нечасто - тахикардия

очень редко - инфаркт миокарда, стенокардия, коронароспазм.

Сосудистые нарушения:

нечасто - временное повышение артериального давления.

Со стороны нервной системы:

очень часто - изменение вкуса;

часто - патологии или нарушения чувствительности, головокружение, головная боль, гиперестезии, парестезии, сонливость, чувство жара.

Со стороны пищеварительной системы:

часто - боль в животе, сухость во рту, дисфагия, тошнота, рвота

очень редко - диарея с примесью крови, инфаркт или некроз кишечника, ишемические явления со стороны желудочно-кишечного тракта, ишемический

колит, инфаркт селезенки.

Со стороны мочеполовой системы:

нечасто - полиурия, учащение мочеиспускания

очень редко - императивные позывы к мочеиспусканию.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

часто - мышечная слабость, боль в мышцах.

Со стороны иммунной системы:

редко - реакции гиперчувствительности, анафилактические/анафилактоидные реакции.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

редко - ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:

часто - носовое кровотечение, дискомфорт в полости носа.

Общие нарушения и состояние в месте применения:

часто - астения, чувство тяжести, сжатия, боли или давления в горле, шее, грудной клетке и конечностях.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °C в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 2 мл (20 доз) во флаконе с светозащитного стекла в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).