

ЗОЛМИТРИПТАН-С3

Регистрационный номер: ЛП-006004

Торговое наименование препарата: Золмитриптан-С3

Международное непатентованное наименование:

золмитриптан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: золмитриптан – 2,5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная (сахар молочный безводный) – 98,3 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 15,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3,0 мг, магния стеарат – 1,2 мг.

состав оболочки: гипромеллоза – 2,15 мг, полисорбат-80 (твин-80) – 0,60 мг, тальк – 0,60 мг, титана диоксид Е 171 – 0,45 мг, краситель железа оксид желтый Е 172 – 0,20 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого с коричневатым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомигренозное средство

Код АТХ: N02CC03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Золмитриптан является селективным агонистом 5HT_{1B/1D}-рецепторов, стимуляция которых приводит к вазоконстрикции. Обладает высоким сродством к рекомбинантным 5HT_{1B/1D}-рецепторам человека и умеренным сродством к 5HT_{1A}-рецепторам. Золмитриптан не обладает сродством и не проявляет существенной фармакологической активности по отношению к 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, адренергическим, гистаминовым, мускариновым и дофаминергическим рецепторам.

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 P.

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 предотвращает мигренозной головной боли, поэтому препарат следует принимать после начала болевого приступа.

Фармакокинетика

После приема внутрь золмитриптан быстро и полно абсорбируется (минимум 64%). Абсорбция золмитриптана не зависит от приема пищи. Средняя абсолютная биодоступность приблизительно 40%. Средний объем распределения составляет 7,0 л/кг. Связь с белками плазмы низкая (приблизительно 25%). Активный метаболит золмитриптана (N-дезметилметаболит) также является агонистом серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, в 2–6 раз более сильным, чем золмитриптан. 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 (C_{max}). C_{max} достигается в течение 1,5 часов (75% C_{max} – в течение 1 часа); максимальная концентрация препарата в плазме 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.

Золмитриптан элиминируется преимущественно путем печеночной биотрансформации с последующим выведением метаболитов с мочой. Установлены три основных метаболита: индолуксусная кислота (основной метаболит, выявляемый в плазме и моче), N-оксид- и N-дезметил-производные. N-дезметилированный 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 золмитриптана. 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 неизменном 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-дезметилированного метаболита составляет 4,7 ч и 5,7 ч у здоровых добровольцев, 7,3 ч и 7,5 ч у пациентов с умеренным нарушением функции печени и 12 ч и 7,8 ч у пациентов с выраженным нарушением функции печени, соответственно.

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.

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.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Купирование приступов мигрени с аурой или без ауры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любым компонентам препарата.

Детский возраст – до 18-ти 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.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 15 мл/мин).

Совместное 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.

Совместное применение с ингибиторами MAO-A и в течение 14 дней после их отмены.

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелое нарушение функции печени

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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.

Период грудного вскармливания

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать внутрь целиком, запивая водой. 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 Золмитриптан-СЗ. 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 Золмитриптан-СЗ в дозе 5 мг (2 таблетки).

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

Препарат Золмитриптан-СЗ не показан для профилактики мигрени.

Применение у особых групп пациентов

Детский и подростковый возраст

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 Золмитриптан-СЗ у детей и подростков не рекомендуется.

Пожилой возраст

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

Нарушение функции печени

Коррекция дозы при легком и умеренном нарушении функции печени не требуется. Для пациентов с 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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции при применении золмитриптана, как правило, возникают в течение 4 часов после приема препарата, носят транзиторный характер и разрешаются спонтанно без лечения. Частота нежелательных реакций не увеличивается при приеме повторных доз.

Частота развития нежелательных реакций представлена согласно классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$ случаев); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$ случаев); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ случаев); очень редко ($< 1/10000$ случаев).

Со стороны центральной нервной системы: часто – нарушения чувствительности, головокружение, гиперестезия, парестезия, сонливость, ощущение «тепла» или «холода», вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения; нечасто – тахикардия, незначительное повышение артериального давления, транзиторное повышение артериального давления; очень редко – инфаркт миокарда, стенокардия, коронарный ангиоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: 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.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечная слабость, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – полиурия, частое мочеиспускание; очень редко – императивные позывы к мочеиспусканию.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, в том числе, крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Общие расстройства: 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.

Если любые из указанных в инструкции нежелательные реакции усугубляются, или Вы заметили другие нежелательные реакции не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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 эрготамина. Однако из-за теоретического риска коронарного ангиоспазма совместное применение этих препаратов противопоказано. Рекомендуется применять золмитриптан не ранее чем через 24 часа после приема препаратов эрготамина или его производных.

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

После приема циметидина, ингибитора цитохрома P₄₅₀, 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 P₄₅₀. 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 MAO-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 «Особые указания»).

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

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Золмитриптан-СЗ 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, базиллярной и офтальмоплегической мигрени. У пациентов, принимающих агонисты серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, отмечались нарушения мозгового кровообращения, в том числе, инсульты. 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 сочетании применения 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 сопутствующем назначении препарата Золмитриптан-СЗ и СИОЗС или СИОЗСиН, особенно в период начала терапии, увеличения дозы или добавления к терапии другого препарата, влияющего на обмен серотонина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

По 2, 4, 6, 8 или 10 таблеток в упаковке ячеиковые контурные.

По 20 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 1 упаковку ячеиковую контурную по 2, 4, 6, 8, 10 таблеток или 2 упаковки ячеиковые контурные по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ

НАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47
Адрес производителя и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.



Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации. Сертификат GMP выдан Европейским агентством.