МІГРЕТАН

Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективний агоніст 5НТ1-рецепторів серотоніну.

Діюча речовина: алмотриптан; 1 таблетка містить алмотриптану 12,5 мг

Показання.

Для швидкого лікування головного болю при нападах мігрені, з аурою чи без неї.

UA/20875/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІГРЕТАН
(MIGRETAN)

Склад:
діюча речовина: алмотриптан;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить алмотриптану 12,5 мг, що еквівалентно алмотриптану малату 17,5 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна pH 101; маніт (Е 421); натрію крохмальгліколят, тип А; повідон К 29-32; натрію стеарилфумарат;
Opadry white 02B580001, у т.ч.: гіпромелоза (Е 464); титану діоксид (Е 171); макрогол 400 (Е 1521); віск карнаубський.

Лікарська форма. таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективний агоніст 5НТ1-рецепторів серотоніну. Алмотриптан.
Код АТХ N02C C05.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Алмотриптан є селективним агоністом рецепторів 5-HT_{1B} та 5-HT_{1D}. Ці рецептори опосередковують вазоконстрикцію певних судин головного мозку, що було продемонстровано в дослідженнях з використанням ізольованих препаратів тканин людини. Алмотриптан також взаємодіє із тригеміно-васкулярною системою, пригнічуючи екстравазацію плазмових білків з дуральних судин після стимуляції гангліїв трійчастого нерва, що є ознакою запалення нейронів, яке, як вважається, бере участь у фізіопатології виникнення мігрені. Алмотриптан не має значної активності щодо інших підтипів 5-НТ-рецепторів і не має значної спорідненості до адренергічних, аденозинових, ангіотензинових, дофамінових, ендотелінових або тахікінінових ділянок зв'язування.
Фармакодинамічні ефекти

Ефективність алмотриптану при лікуванні гострих нападів мігрені була встановлена у чотирьох багатоцентрових плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях з участю понад 700 пацієнтів, які отримували алмотриптан у дозі 12,5 мг. Зменшення болю починалося через 30 хвилин після прийому, а відсоток відповіді (зменшення головного болю від помірно-сильного до легкого або його відсутність) через 2 години становив
57-70 % при застосуванні алмотриптану та 32-42 % при застосуванні плацебо. Крім того, алмотриптан полегшував симптоми нудоти, світлобоязні та фонофобії, пов'язані з нападами мігрені.
Фармакокінетика
Абсорбція. Алмотриптан добре всмоктується, біодоступність при пероральному застосуванні становить близько 70 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 1,5–3,0 години після прийому. На швидкість і ступінь всмоктування не впливає одночасне вживання їжі. У здорових добровольців, які приймали разові пероральні дози від 5 мг до 200 мг, C_{max} та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) були пропорційні дозі, що вказує на лінійну фармакокінетику. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить близько 3,5 години у здорових людей. Немає жодних доказів того, що гендерні фактори впливають на фармакокінетику алмотриптану.
Понад 75 % введеної дози виводиться із сечею, а решта - з калом. Приблизно 50 % виведення із сечею та калом становить незмінений алмотриптан. Основний шлях біотрансформації - окиснювальне дезамінування моноаміноксидазою-А (МАО-А) до метаболіту індолілоцтової кислоти. Іншими ферментами, що беруть участь у метаболізмі алмотриптану, є цитохром Р450 (ізоферменти 3А4 та 2D6) та флавінмонооксигеназа. Жоден з метаболітів не має значної фармакологічної активності.
Виведення. Після внутрішньовенного введення дози алмотриптану здоровим добровольцям середні значення об'єму розподілу, загального кліренсу та періоду напіввиведення становили 195 л, 40 л/год та 3,4 години відповідно. Нирковий кліренс (CL_R) становив близько двох третин загального кліренсу, і, ймовірно, ниркова канальцева секреція також бере участь у цьому процесі. CL_R добре корелює з функцією нирок у пацієнтів з легкими (кліренс креатиніну: 60-90 мл/хв), помірними (кліренс креатиніну: 30-59 мл/хв) та тяжкими (кліренс креатиніну: < 30 мл/хв) порушеннями функції нирок. Збільшення середнього $T_{1/2}$ (до 7 годин) є статистично та клінічно значущим лише для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Порівняно зі здоровими особами збільшення максимальної концентрації (C_{max}) алмотриптану у плазмі крові становило 9 %, 84 % та 72 % відповідно для пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок, тоді як збільшення експозиції (AUC) становило 23 %, 80 % та 195 % відповідно.
Згідно з цими результатами, зниження загального кліренсу алмотриптану становило -20 %, -40 % та -65 % відповідно для пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Як і очікувалося, загальний (CL) і нирковий (CL_R) кліренси були знижені, але без клінічної значущості у здорових добровольців літнього віку порівняно з молодою контрольною групою.
Виходячи з механізмів кліренсу алмотриптану у людини, приблизно 45 % елімінації алмотриптану відбувається за рахунок печінкового метаболізму. Тому навіть якщо ці механізми кліренсу були б повністю заблоковані або порушені, концентрація алмотриптану у плазмі крові була б підвищена максимум у два рази порівняно з контрольним станом, припускаючи, що функція нирок (і нирковий кліренс алмотриптану) не змінені печінковою недостатністю. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок C_{max} збільшується вдвічі, а AUC - приблизно втричі порівняно зі здоровими добровольцями. Максимальні зміни фармакокінетичних параметрів у пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки не перевищують цих діапазонів. З цієї причини дослідження фармакокінетики алмотриптану у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводили.

Клінічні характеристики
Показання
Для швидкого лікування головного болю при нападах мігрені, з аурою чи без неї.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Ішемічна хвороба серця в анамнезі або симптоми чи ознаки наявної (інфаркт міокарда, стенокардія, задокументована мовчазна стенокардія, стенокардія Принцметала), тяжка гіпертензія та неконтрольована легка або помірна гіпертензія.
- Цереброваскулярні порушення, транзиторна ішемічна атака (ТІА) або периферичні васкулярні розлади в анамнезі.
- Одночасний прийом ерготаміну, похідних ерготаміну (включаючи метисергід) або інших агоністів рецепторів 5-$HT_{1B/1D}$.
- Тяжка печінкова недостатність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводили з інгібіторами моноамінооксидази А (МАО-А), бета-блокаторами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), блокаторами кальцієвих каналів або інгібіторами ізоферментів цитохрому Р450 3А4 та 2D6. Дослідження взаємодії *in vivo*, які б оцінювали вплив алмотриптану на інші лікарські засоби, не проводилися.

Як і у випадку з іншими агоністами рецепторів 5-HT_1, не можна виключити потенційний ризик виникнення серотонінергічного синдрому внаслідок фармакодинамічної взаємодії у разі супутнього лікування інгібіторами моноамінооксидази (МАО).

Існують повідомлення про пацієнтів із симптомами, сумісними з серотоніновим синдромом (включаючи зміну психічного стану, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) після застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН) та триптанів (див. розділ «Особливості застосування»).

Багаторазове застосування з блокатором кальцієвих каналів верапамілом, субстратом CYP3A4, призводило до збільшення C_{max} та AUC алмотриптану на 20 %. Це збільшення не вважається клінічно значущим. Клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Багаторазове застосування з пропранололом не змінювало фармакокінетику алмотриптану. Клінічно значущих взаємодій не спостерігалося.

Дослідження *in vitro*, проведені для оцінки здатності алмотриптану інгібувати основні ферменти CYP у мікросомах печінки людини та моноамінооксидазу (МАО) людини, показали, що не очікується, що алмотриптан змінюватиме метаболізм лікарських засобів, які метаболізуються за допомогою CYP або ферментів МАО-А та МАО-В.

Особливості застосування

Мігретан потрібно застосовувати лише при чітко встановленому діагнозі мігрені. Мігретан не слід застосовувати для лікування базилярної, геміплегічної або офтальмоплегічної мігрені.

Як і у випадку з іншими засобами для лікування гострої мігрені, перед початком лікування головного болю у пацієнтів, у яких раніше не діагностували мігрень, а також у хворих на мігрень з нетиповими симптомами слід виключити інші потенційно серйозні неврологічні захворювання. Повідомляли про цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які отримували агоністи 5-$HT_{1B/1D}$. Слід зазначити, що пацієнти з мігренню можуть мати підвищений ризик певних цереброваскулярних захворювань (наприклад, цереброваскулярного інсульту, транзиторної ішемічної атаки).

У дуже рідкісних випадках, як і при застосуванні інших агоністів рецепторів 5-$HT_{1B/1D}$, повідомляли про спазм коронарних судин та інфаркт міокарда. Тому алмотриптан не слід призначати пацієнтам, які можуть мати недіагностовані захворювання коронарних судин, без попередньої оцінки потенційного основного серцево-судинного захворювання. До таких пацієнтів належать жінки у постменопаузі, чоловіки віком від 40 років та пацієнти з іншими факторами ризику захворювання коронарних судин, такими як неконтрольована артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, ожиріння, діабет, паління або сімейний анамнез, обтяжений

серцево-судинними захворюваннями. Однак ці попередні оцінки не можуть виявити всіх пацієнтів, які мають серцеві захворювання, і в дуже рідкісних випадках серйозні серцеві ускладнення виникали у пацієнтів без основного серцево-судинного захворювання при застосуванні агоністів 5-HT_1.
Після прийому алмотриптану можуть спостерігатися транзиторні симптоми, включаючи біль у грудях та відчуття стиснення у грудях, які можуть набувати інтенсивного характеру та поширюватися на горло (див. розділ «Побічні реакції»).
Якщо такі симптоми викликають підозру на ішемічну хворобу серця, прийом лікарського засобу необхідно припинити та провести належне обстеження.
Слід дотримуватися обережності при призначенні алмотриптану пацієнтам з відомою гіперчутливістю до сульфаніламідів.
Повідомлялося про серотоніновий синдром (включаючи зміну психічного стану, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) після одночасного лікування триптанами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН). Ці реакції можуть бути тяжкими. Якщо одночасне лікування алмотриптаном та СІЗЗС або ІЗЗСіН є клінічно обґрунтованим, рекомендується проводити відповідний нагляд за станом пацієнта, особливо на початку лікування, у період збільшення доз або під час додавання іншого серотонінергічного засобу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Рекомендується зачекати щонайменше 6 годин після застосування алмотриптану, перш ніж приймати ерготамін. Перш ніж прийняти алмотриптан, необхідно впевнитися, що після останнього прийому препаратів, що містять ерготамін, минуло щонайменше 24 години. Хоча у клінічному дослідженні, в якому 12 здорових добровольців приймали перорально алмотриптан та ерготамін, адитивних вазоспастичних ефектів не спостерігалося, такі ефекти теоретично можливі (див. розділ «Протипоказання»).
Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не слід приймати більше однієї таблетки у дозі 12,5 мг протягом 24 годин.
Пацієнтам із захворюваннями печінки легкого та середнього ступеня тяжкості рекомендується дотримуватися обережності, а пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки таке лікування протипоказане (див. розділ «Фармакокінетика»).
Небажані ефекти частіше виникають під час одночасного застосування триптанів та препаратів рослинного походження, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).
Як і інші агоністи рецепторів 5-$HT_{1B/1D}$, алмотриптан може спричинити легке транзиторне підвищення артеріального тиску, яке може бути більш вираженим у людей літнього віку.
Головний біль, спричинений надмірним застосуванням лікарського засобу.
Тривале застосування будь-якого знеболювального засобу від головного болю може погіршити його перебіг. Якщо виникає така ситуація (або є підозри на це), необхідно проконсультуватися з лікарем і припинити лікування. Головний біль, спричинений надмірним застосуванням препарату, слід запідозрити у пацієнтів, у яких часто або щоденно виникає головний біль, незважаючи на регулярний прийом препаратів від головного болю.
Не слід перевищувати максимальну рекомендовану дозу алмотриптану.
Вміст натрію. Лікарський засіб Мігретан містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою (12,5 мг алмотриптану), отже, вважається практично вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю
Вагітність
Доступні дані щодо безпеки застосування вагітним жінкам алмотриптану дуже обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний / фертильний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.
Слід з обережністю призначати алмотриптан вагітним жінкам.
Період годування груддю
Немає даних щодо екскреції алмотриптану в грудне молоко людини. Дослідження на щурах показали, що алмотриптан та/або його метаболіти проникають у молоко.

Таким чином, жінкам, які годують груддю, слід призначати лікарський засіб Мігретан з обережністю. Слід мінімізувати вплив на немовля шляхом відмови від годування груддю протягом 24 годин після прийому лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Досліджень щодо впливу алмотриптану на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Оскільки під час нападу мігрені або при лікуванні алмотриптаном можливе виникнення сонливості як небажаного ефекту, слід дотримуватися обережності пацієнтам, які виконують кваліфіковану роботу.

Спосіб застосування та дози

Алмотриптан не слід застосовувати для профілактики мігрені.

Дозування

Дорослі (18-65 років)

Рекомендована доза – 1 таблетка, що містить 12,5 мг алмотриптану.

Наступну дозу можна прийняти не раніше ніж через 2 години після прийому першої дози (1 таблетка - 12,5 мг алмотриптану), якщо симптоми зберігаються або знову виникають; протягом 24-годинного періоду можна прийняти не більше двох доз.

Ефективність повторної дози для лікування того самого нападу, коли перша доза не мала ефекту, не перевірялась під час контрольованих досліджень. Таким чином, якщо після прийому першої дози у пацієнта не виникло терапевтичного ефекту, не можна приймати другу дозу для лікування того самого нападу.

Максимальна рекомендована доза протягом 24 годин становить дві таблетки (дві дози).

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Коригування дозування для пацієнтів літнього віку не потребується. Безпека та ефективність застосування алмотриптану пацієнтами віком від 65 років не були систематично вивчені.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок слід приймати не більше 1 таблетки у дозі 12,5 мг протягом 24 годин.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Немає даних щодо застосування алмотриптану пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання» та розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Мігретан слід застосовувати, запиваючи рідиною якомога раніше після початку головного болю, пов’язаного з мігренню, хоча він є однаково ефективним при прийомі на більш пізніх стадіях.

Таблетки можна приймати під час вживання їжі або натщесерце.

Діти

Діти та підлітки (віком до 18 років)

Немає даних щодо ефективності та безпеки застосування алмотриптану для лікування дітей та підлітків, тому його застосування у цій віковій групі не рекомендується.

Передозування

Найчастішим небажаним явищем у пацієнтів, які отримували дозу у 150 мг (найвища доза, що застосовувалася пацієнтам), була сонливість.

Передозування слід лікувати симптоматично та підтримувати життєво важливі функції. Оскільки період напіввиведення становить близько 3,5 години, моніторинг за пацієнтом повинен тривати щонайменше 12 годин або поки не зникнуть симптоми чи ознаки.

Побічні реакції

У клінічних дослідженнях застосування алмотриптану оцінювали у понад 2700 пацієнтів протягом періоду до одного року. Найчастішими побічними реакціями при застосуванні

терапевтичної дози були запаморочення, сонливість, нудота, блювання та втома. Частота виникнення жодної з побічних реакцій не перевищувала 1,5 %.
Нижченаведені побічні реакції були оцінені в клінічних дослідженнях та наведені з урахуванням класу ураження органів та систем органів (SOC) та у порядку зменшення частоти. Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (>1/10), часто (від ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення, та частота невідома (частоту не можна оцінити з наявних даних).

Класи систем органів	**Часто ≥1/100 <1/10**	**Нечасто ≥1/1000 <1/100**	**Дуже рідко <1/10000**	**Частота невідома**
З боку нервової системи	Запаморочення, сонливість	Парестезія, головний біль		Судоми
З боку імунної системи				Реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк) Анафілактичні реакції
З боку органів зору				Порушення зору* Нечіткість зору*
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		Шум у вухах		
З боку серцево-судинної системи		Прискорене серцебиття	Коронарний спазм, інфаркт міокарда та тахікардія	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Першіння у горлі		
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання	Діарея, диспепсія, сухість у роті		Ішемія кишечнику
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		Міалгія, біль у кістках		
Загальні розлади	Втома	Біль у грудях, астенія		

* Однак порушення зору можуть бути наслідком самого нападу мігрені.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 3 таблетки у блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник
Шанель Медікал Анлімітед Компані / Chanelle Medical Unlimited Company.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності
Дублін Роуд, Лохрей, Ко. Голвей, H62 FH90, Ірландія / Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, H62 FH90, Ireland.

Заявник
ЗАТ «Фармліга» / UAB «Farmlyga».

Місцезнаходження заявника
вул. Антакальньо, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.