

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РАПІМІГ
(RAPIMIG)

Склад.

Діюча речовина: zolmitriptan;

1 таблетка містить золмітриптану 2,5 або 5 мг;

допоміжні речовини: маніт Е 421, кальцію силікат, целюлоза мікрокристалічна, аспартам, натрію крохмальгліколят (тип А), кросповідон (тип В), ароматизатор Orange flavour, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при мігрени. Селективні агоністи 5HT₁ – рецепторів серотоніну. Золмітриптан. Код АТС N02C C03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування нападів мігрени, які супроводжуються аурую і без аури.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Тяжка артеріальна гіпертензія, ангіоспастична стенокардія, ішемічна хвороба серця, в тому числі перенесений інфаркт міокарда, дитячий і літній (старше 65 років) вік, коронароспазм (стенокардія Принцметала).

Золмітриптан не повинен застосовуватися пацієнтами з інсультом чи минущою ішемічною атакою (МІА) в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Рапіміг рекомендується застосовувати якомога раніше після виникнення нападу мігрени, хоча ефективність препарату не залежить від того, через який час після початку нападу була прийнята таблетка.

Таблетку можна не запивати рідиною. Таблетку кладуть на язик, де вона розчиняється та проковтується зі слиною. Ця лікарська форма може застосовуватися в ситуаціях, коли рідини під рукою немає або з метою уникнення нудоти та блювання, що можуть виникнути при запиванні таблетки рідиною.

Рекомендована доза Рапіміга для зняття мігренового нападу 1 таблетка (2,5 мг). За відсутності ефекту або при рецидиві болю можливий повторний прийом 1 таблетки (2,5 мг). За необхідності повторна доза може прийматися не раніше ніж через 2 години після першої дози.

При недостатній ефективності дози 2,5 мг допускається збільшення разової дози до 5 мг (вища разова доза). Вища добова доза не повинна перевищувати 15 мг.

Препарат не призначений для застосування з метою профілактики мігренового нападу.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки коригування дози не потребується. Для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки добова доза препарату не повинна перевищувати 5 мг.

Ниркова недостатність

При кліренсі креатиніну понад 15 мл/хв дозу коригувати не потрібно.

Побічні реакції.

Рапіміг добре переноситься. Побічні ефекти звичайно носять легкий характер, як правило, є мінущими, з'являються протягом чотирьох годин після прийому препарату, не частішають після його повторного застосування та зникають спонтанно без жодного додаткового лікування.

За частотою виникнення побічні ефекти класифікуються таким чином: дуже поширені: $\geq 1/10$; поширені: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$; непоширені: від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; рідко поширені: від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$.

З боку серцево-судинної системи

Поширені: відчуття серцебиття.

Непоширені: тахікардія, незначне підвищення артеріального тиску.

З боку центральної та периферичної нервової системи

Поширені: аномалії чи порушення з боку органів чуття, запаморочення, головний біль, гіперестезія; парестезія; сонливість, відчуття жару.

З боку травної системи

Поширені: біль у животі, нудота, блювання; сухість у роті.

З боку сечостатевої системи

Непоширені: поліурія, часте сечовипускання.

З боку кістково-м'язової системи

Поширені: м'язова слабкість, біль у м'язах.

Загальні розлади

Поширені: астенія; відчуття тяжкості, стискання, болю чи тиску в горлі, шії, кінцівках або грудній клітці.

З боку імунної системи

Непоширені: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, набряк Квінке й анафілактичні реакції.

Певні симптоми можуть належати самій мігрени.

Передозування.

Симптоми: у добровольців, які приймали одноразово золмітриптан у дозі 50 мг, спостерігався седативний ефект. Нагляд за пацієнтами в разі передозування повинен тривати принаймні 15 годин або до зникнення симптомів чи ознак.

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля, симптоматична терапія, у т.ч. забезпечення прохідності дихальних шляхів, моніторинг і підтримання функцій серцево-судинної системи. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності Золмігрэн застосовують тільки у випадку, якщо можливий терапевтичний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода. Немає даних стосовно проникнення золмітриптану в грудне молоко. Тому жінкам у період грудного годування застосовувати Рапіміг слід з обережністю. Вплив на немовля необхідно мінімізувати, для чого годувати його слід не раніше, ніж через 24 год після прийому препарату.

Діти.

Не рекомендується призначати Рапіміг дітям віком до 12 років через відсутність даних щодо безпеки й ефективності.

Особливості застосування.

Рапіміг повинен застосовуватись лише у випадках, коли точно встановлено діагноз мігрени. Перед

початком лікування головних болів у пацієнтів, у яких раніше мігрень не діагностувалася, чи пацієнтів, схильних до мігрень, у яких спостерігаються атипові симптоми, слід виключити інші неврологічні стани. Рапіміг не слід призначати при геміплегічній і базилярній мігрени.

Рапіміг не повинен призначатися пацієнтам, які страждають на симптоматичний синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта чи аритмії, пов'язані з іншими додатковими серцевими провідними шляхами.

У поодиноких випадках, так само як і при застосуванні інших агоністів 5HT_{1B/1D}, повідомляють про коронарний спазм, стенокардію та інфаркт міокарда. При наявності факторів, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця (наприклад, паління, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, цукровий діабет, спадковість), Рапіміг повинен призначатися лише після обстеження серцево-судинної системи.

У деяких пацієнтів після прийому золмітриптану повідомлялось про відчуття тяжкості в області серця. При появі болю в грудях чи симптомів, характерних для ішемічної хвороби серця, застосування Рапімігу слід припинити доти, поки не буде проведено відповідне медичне обстеження.

Повідомлялось про минуле підвищення системного артеріального тиску у деяких пацієнтів з підвищенням тиску в анамнезі. Дуже рідко таке підвищення артеріального тиску пов'язане з серйозними клінічними проявами. Застосовувати Рапіміг слід у дозі, що не перевищує рекомендовану.

Пацієнтам, які страждають на фенілкетонурію, необхідно повідомити, що Рапіміг містить фенілаланін (компонент аспартаму). Кожна таблетка 2,5 мг містить 4 мг фенілаланіну, кожна таблетка 5 мг – 8 мг фенілаланіну.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат, прийнятий у високих дозах, чинить седативну дію і викликає сонливість, тому його слід з обережністю застосовувати під час роботи водіям транспортних засобів і особам, робота яких пов'язана з підвищеною концентрацією уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Припустимо поєднання препарату з кофеїном, ерготаміном, дигідроерготаміном, парацетамолом, метоклопрамідом, пізотифеном, рифампіцином і пропранололом.

Виходячи з даних, отриманих за участю здорових добровольців, між золмітриптаном і ерготаміном не спостерігається жодної взаємодії з погляду фармакокінетики чи будь-якої взаємодії, що мала б клінічне значення. Оскільки теоретично може зрости ризик виникнення коронарних спазмів, Рапіміг рекомендується приймати не раніше ніж через 24 години після застосування препаратів із вмістом ерготаміну. І навпаки, препарат із вмістом ерготаміну рекомендується приймати не раніше ніж через 6 годин після застосування Рапімігу.

Не рекомендується одночасне призначення рапімігу з іншими 5-HT_{1B/1D}-агоністами.

Після прийому моклобеміду, специфічного інгібітору MAO-A, спостерігалось незначне збільшення (26 %) AUC (площі під кривою) для золмітриптану та триразове збільшення AUC для активного метаболіту. Тому пацієнтам, які застосовують інгібітор MAO-A, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу. Препарати не повинні застосовуватися одночасно при прийомі моклобеміду в дозах понад 150 мг двічі на добу.

Після прийому циметидину, загального інгібітору P₄₅₀, період напіввиведення золмітриптану зростає на 44 %, а AUC – на 48 %. Крім того, циметидин подвоював період напіввиведення й AUC активного, N-диметильованого метаболіту (183C91). Пацієнтам, які застосовують циметидин, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу. Виходячи із загального профілю взаємодії, не можна виключати можливість взаємодії зі специфічними інгібіторами CYP 1A2. Тому при застосуванні подібних сполук, таких як флувоксамін і хінолони (наприклад, ципрофлоксацин), дозування так само рекомендується зменшувати.

З погляду фармакокінетики, селегілін (інгібітор MAO-B) і флуоксетин (C133C) із золмітриптаном не взаємодіють.

Після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) чи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (C133C1H) повідомляють про

появу серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного стану, автономну лабільність, нервово-м'язові аномалії). Ці реакції можуть бути тяжкими. Якщо одночасне застосування золмітриптану та СІЗЗС і СІЗЗСiН є клінічно доцільним, рекомендується провести відповідне обстеження пацієнта, особливо на початку лікування, зі збільшенням дози або застосуванням іншого серотонінергічного засобу.

Подібно до інших агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D}, золмітриптан може уповільнювати всмоктування інших лікарських засобів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золмітриптан є селективним агоністом рекомбінантних 5-HT_{1B/1D}-рецепторів серотоніну судин людини. Має помірну спорідненість із серотоніновими 5-HT_{1A}-рецепторами, не має суттєвої афінності або фармакологічної активності щодо 5HT₂-, 5HT₃-, 5HT₄-серотонінових рецепторів, α₁-, α₂-, β₁-адренергічних рецепторів, H₁-, H₂-гістамінових рецепторів, M-холінових рецепторів, D₁-, D₂-дофамінергічних рецепторів.

Препарат спричиняє вазоконстрикцію, переважно краніальних судин, блокує вивільнення нейропептидів, зокрема вазоактивного інтестинального пептиду, який є основним ефекторним трансмітером рефлекторного збудження, що спричиняє вазодилатацію, яка лежить в основі патогенезу мігрени. Призупиняє розвиток нападу мігрени без прямої аналгетичної дії. Поряд з купіруванням мігренового нападу послаблює нудоту, блювання (особливо при лівобічних атаках), фото- і фонофобію. Чинить вплив на центри стовбура головного мозку, пов'язані з мігренню, що пояснює стійкий повторний ефект при лікуванні серії з кількох нападів мігрени в одного пацієнта. Високоєфективний у комплексному лікуванні мігренового статусу (серії з кількох тяжких, що наступають один за одним, нападів мігрени тривалістю 2 - 5 діб). Усуває мігрень, асоційовану з менструацією.

Дія препарату розвивається через 15 - 20 хв і досягає максимуму через годину після прийому. Максимальний ефект спостерігається при прийомі під час розвитку нападу.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі добре всмоктується у травному тракті. Абсорбція препарату не залежить від приймання їжі. Середня абсолютна біодоступність становить приблизно 40 %. Зв'язування з білками плазми – 25 %. Час досягнення максимальної концентрації становить 1 годину, терапевтична концентрація в плазмі підтримується протягом наступних 4 - 6 годин. При повторному прийомі кумуляції препарату не спостерігається.

Підлягає інтенсивній біотрансформації у печінці з утворенням N-десметилметаболіту, що має у 2 - 6 разів більшу фармакологічну активність, ніж первинна сполука. 85% максимальної концентрації у крові досягається протягом години.

Виведення золмітриптану зумовлюється, в основному, процесами біотрансформації у печінці, після чого відбувається виведення метаболітів із сечею. Існують три основні метаболіти: індолоцтова кислота (основний метаболіт у плазмі і сечі), N-оксид- і N-десметиланалоги. Активним є лише N-десметильований метаболіт. Плазмові концентрації N-десметильованого метаболіту приблизно у два рази нижчі, ніж концентрації вихідної лікарської речовини, він може посилити терапевтичну дію золмітриптану. При пероральному одноразовому застосуванні понад 60 % виводиться із сечею (головним чином, у формі метаболіту – індоліоцтової кислоти), а майже 30 % – з калом у формі вихідної сполуки. Після внутрішньовенного введення загальний плазмовий кліренс у середньому становить приблизно 10 мл/хв/кг, з яких третина припадає на нирковий кліренс. Нирковий кліренс перевищує швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про секрецію в ниркових каналцях. Об'єм розподілу після внутрішньовенного введення становить 2,4 л/кг. Зв'язування золмітриптану та N-десметильованого метаболіту з протеїнами плазми низьке (десь 25 %). Період напіввиведення золмітриптану в середньому становить 2,5 - 3 години. Час напіввиведення його метаболітів є подібним, що свідчить про те, що їх виведення обмежується швидкістю утворення.

Нирковий кліренс золмітриптану та всіх його метаболітів у пацієнтів, які страждають на помірну і тяжку ниркову недостатність, знижений (у 7 - 8 разів) порівнянно зі здоровими добровольцями, хоча AUC вихідної сполуки й активного метаболіту лише незначно збільшилася (на 16 і 35 % відповідно), а час напіввиведення зріс на 1 годину і досяг 3 - 3,5 години. Ці показники знаходяться в межах, визначених за участю здорових добровольців.

Фармакокінетика золмітриптану у здорових добровольців літнього віку та у здорових молодих добровольців була подібною.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, плоскі таблетки.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2 або 6 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс ЛТД, Мальта.

Місцезнаходження. В16, Будинок Булебед Інд., м. Зейтун ZTN 08, Мальта.

Заявник. Актавіс груп АТ, Ісландія.

Місцезнаходження. Рейк'явікурвегур 76-78, 220 Хафнарфйордур, Ісландія.