ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективні агоністи $5HT_1$-рецепторів серотоніну. Золмітриптан. Код АТХ N02C C03.

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 $5HT_2$-, $5HT_3$-, $5HT_4$-серотонінових рецепторів, a_1-, a_2-, b_1-адренергічних рецепторів, H_1-, H_2-гістамінових рецепторів, М-холінових рецепторів, D_1-, D_2-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 мігрені. Призупиняє розвиток нападу мігрені без прямої аналгетичної дії. Поряд з купіруванням мігреневого нападу послаблює нудоту, блювання (особливо при лівобічних атаках), фото- і фонофобію. Впливає на центри стовбура головного мозку, пов’язані з мігренню, що пояснює стійкий повторний ефект при лікуванні серії з кількох нападів мігрені в одного пацієнта. Високоефективний у комплексному лікуванні мігреневого статусу (серії з кількох

тяжких, що настають один за одним, нападів мігрені 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 – індолоцтової 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 канальцях. Об'єм розподілу після внутрішньовенного введення становить 2,4 л/кг. Зв'язування золмітриптану та N-десметильованого метаболіту з протеїнами плазми низьке (приблизно 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, з помірною і тяжкою нирковою недостатністю, був знижений (у 7-8 разів) порівняно 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 у здорових добровольців.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Купірування нападів мігрені, які супроводжуються аурою і без аури.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Тяжка або помірна артеріальна гіпертензія, а також легке неконтрольоване підвищення тиску. Ішемічна хвороба серця, в тому числі інфаркт міокарда в анамнезі. Ангіоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). Захворювання периферичних судин. Симптоми чи ознаки, що відповідають ішемічній хворобі серця.

Одночасний прийом ерготаміну, похідних ерготаміну (включаючи метисергід), суматриптану, наратриптану чи інших агоністів рецепторів $5HT_{1B/1D}$.

Цереброваскулярні порушення та транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі.

Кліренс креатиніну нижче 15 мл/хв.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Були проведені дослідження взаємодії лікарського засобу з кофеїном, ерготаміном, дигідроерготаміном, парацетамолом, метоклопрамідом, пізотифеном, флуоксетином, рифампіцином та пропранололом, і не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці золмітриптану або його активного метаболіту.

З огляду на дані, отримані за участю здорових добровольців, між золмітриптаном і ерготаміном не спостерігається жодної фармакокінетичної взаємодії чи будь-якої взаємодії, що мала б клінічне значення. Оскільки теоретично може зрости ризик виникнення коронароспазму, 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.

Після прийому моклобеміду, специфічного інгібітору МАО-А, спостерігалося незначне збільшення (26 %) AUC (площі під кривою) золмітриптану та триразове збільшення AUC активного метаболіту. Тому пацієнтам, які застосовують інгібітор МАО-А, 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 Р450, період напіввиведення золмітриптану зростав на 44 %, а AUC – на 48 %. Крім того, циметидин подвоював період напіввиведення й AUC активного, N-десметильованого метаболіту (183С91). Пацієнтам, які застосовують циметидин, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу. Зважаючи на загальний профіль взаємодії, не можна виключати можливу взаємодію зі специфічними інгібіторами CYP 1A2. Тому при застосуванні подібних сполук, таких як флувоксамін і хінолони (наприклад ципрофлоксацин), дозу так само рекомендується зменшувати.

З погляду фармакокінетики, селегілін (інгібітор МАО-В) і флуоксетин (СІЗЗС) із золмітриптаном не взаємодіють. Однак після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСіН) повідомлялося про появу серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного стану, вегетативну лабільність, нервово-м’язові аномалії).

Подібно до інших агоністів рецепторів $5HT_{1B/1D}$ золмітриптан може уповільнювати всмоктування

інших лікарських засобів.

Слід уникати одночасного застосування інших $5HT_{1B/1D}$-агоністів під час лікування золмітриптаном протягом 24 годин. Так само, слід уникати одночасного застосування золмітриптану під час лікування іншими $5HT_{1B/1D}$-агоністами протягом 24 годин.

Особливості застосування.

Рапіміг потрібно застосовувати лише тоді, коли точно встановлено діагноз мігрені. Перед початком лікування головних болів у пацієнтів, у яких раніше мігрень не діагностувалася, чи у пацієнтів, схильних до мігреней, у яких спостерігаються атипові симптоми, слід виключити інші неврологічні стани. Рапіміг не слід призначати при геміплегічній, базилярній та офтальмоплегічній мігрені. У пацієнтів, які приймають агоністи $5HT_{1B/1D}$, можливе виникнення інсульту та інших побічних цереброваскулярних порушень. В осіб, схильних до мігрені, можуть з'явитися певні симптоми, пов'язані з цереброваскулярною недостатністю.

Рапіміг не слід призначати пацієнтам, які страждають на симптоматичний синдром Вольффа–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 коронароспазм, стенокардію та інфаркт міокарда. При наявності факторів, що сприяють розвитку ішемічної хвороби серця (таких як паління, підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, цукровий діабет, спадковість), Рапіміг слід призначати лише після обстеження серцево-судинної системи пацієнта. Особливу увагу слід приділяти жінкам в період постменопаузи та чоловікам після 40 років з такими факторами ризику. Однак обстеження не дає змогу виявити кожного пацієнта з серцевими захворюваннями, тому траплялися поодинокі випадки серйозних серцевих подій у пацієнтів без серцево-судинних порушень в анамнезі.

Деякі пацієнти після прийому відчували важкість, тиск чи стискання в ділянці серця, як і у разі застосування інших агоністів $5HT_{1B/1D}$. При появі болю в грудях чи симптомів, характерних для ішемічної хвороби серця, застосування Рапімігу слід припинити до проведення відповідного медичного обстеження.

У пацієнтів як з підвищенням артеріального тиску в анамнезі, так і з нормальним артеріальним тиском можливе минуще підвищення артеріального тиску, як і у разі застосування інших агоністів $5HT_{1B/1D}$. Дуже рідко таке підвищення артеріального тиску пов'язане з серйозними клінічними проявами. Застосовувати Рапіміг слід у дозі, що не перевищує рекомендовану.

При одночасному застосуванні триптанів та трав'яних зборів, які містять звіробій, частота побічних реакцій може збільшуватися.

Повідомлялося про виникнення серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного стану, вегетативну лабільність, нервово-м'язові аномалії) після одночасного застосування триптанів та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) чи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСіН). Ці реакції можуть бути тяжкими. Якщо одночасне застосування золмітриптану та СІЗЗС й ІЗЗСіН є клінічно доцільним, рекомендується провести відповідне обстеження пацієнта, особливо на початку лікування, зі збільшенням дози або застосуванням іншого серотонінергічного засобу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тривале застосування будь-якого болезаспокійливого при головному болю може посилити біль. В такій ситуації необхідно припинити лікування і звернутися до лікаря. Діагноз головного болю, спричиненого надмірним лікуванням, слід підозрювати у пацієнтів з частими або щоденними головними болями, які не зменшуються регулярним застосуванням лікарських засобів або є наслідком такого лікування.

Рапіміг містить аспартам (джерело фенілаланіну), що може завдати шкоду пацієнтам, які страждають на фенілкетонурію. 1 таблетка препарату 2,5 мг містить 4 мг аспартаму, 1 таблетка препарату 5 мг – 8 мг аспартаму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування золмітриптану у період вагітності не встановлена. У період вагітності Рапіміг застосовують тільки у разі, коли можливий терапевтичний ефект для матері перевищує потенціальний ризик для плода/дитини.

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 груддю його слід не раніше ніж через 24 години після прийому препарату матір’ю.

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

Під час прийому препарату невеликою групою здорових добровольців в дозуванні до 20 мг не було відмічено істотного впливу на результати психомоторних тестів.

Але водіїв транспортних засобів і осіб, робота яких пов’язана з підвищеною концентрацією уваги, необхідно застерегти, що в разі виникнення нападу мігрені можливий розвиток сонливості та інших симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Препарат не призначений для застосування з метою профілактики мігреневого нападу. Рапіміг рекомендується застосовувати якомога раніше після виникнення нападу мігрені, 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.

Дана лікарська форма швидко розчиняється в ротовій порожнині, однак інколи все-таки можлива затримка абсорбції золмітриптану та відстрочення початку дії препарату.

Блістерну упаковку потрібно розкрити шляхом очищення її від фольги, а не шляхом

продавлювання фольги таблеткою.

Рекомендована доза Рапімігу для зняття мігреневого нападу – 1 таблетка (2,5 мг). Якщо симптоми не зникають або виникають повторно протягом 24 годин, ефективним може бути застосування другої дози. Якщо застосування другої дози необхідне, її слід прийняти не раніше ніж через 2 години після першої. При недостатній ефективності дози 2,5 мг допускається збільшення разової дози до 5 мг (вища разова доза).

Вища добова доза не повинна перевищувати 10 мг. Протягом 24-часового періоду не слід застосовувати більше ніж 2 дози золмітриптану.

Пацієнти віком від 65 років

Безпека та ефективність застосування таблеток золмітриптану пацієнтам віком від 65 років не досліджувались. Тому лікарський засіб золмітриптан не рекомендується для лікування зазначеної вище категорії пацієнтів.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції печінки коригування дози не потрібне. 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.

Взаємодії, що потребують корекції дозування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Пацієнтам, які застосовують інгібітори МАО-А, приймати золмітриптан рекомендується в дозі не більше 5 мг на добу. Максимальна рекомендована добова доза золмітриптану для пацієнтів, які застосовують циметидин, становить не більше 5 мг на добу.

Максимальна добова доза золмітриптану 5 мг рекомендується для пацієнтів, які приймають специфічні інгібітори CYP1A2, такі як флувоксамін та хінолони (наприклад ципрофлоксацин).

Діти.

Препарат не застосовують для лікування дітей (віком до 18 років).

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. У разі тяжкої інтоксикації рекомендуються процедури інтенсивної терапії, у т. ч. забезпечення прохідності дихальних

шляхів, адекватної оксигенації та вентиляції, моніторинг і підтримання функцій серцево-судинної системи. Специфічного антидоту немає.

Невідомо, як гемодіаліз та перитонеальний діаліз впливає на сироваткову концентрацію золмітриптану.

Побічні реакції.

Побічні ефекти зазвичай є минущими, з'являються протягом 4 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 часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 < 1/100); рідко (≥ 1/10000 < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити з наявних даних). У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення їх серйозності.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, набряк Квінке та анафілактичні реакції.

З боку нервової системи: часто – порушення чутливості, запаморочення, головний біль, гіперестезії, парестезії, сонливість, відчуття жару.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття; нечасто – тахікардія; дуже рідко – інфаркт міокарда, стенокардія, коронароспазм.

З боку судин: нечасто – незначне підвищення артеріального тиску, тимчасове підвищення системного артеріального тиску.

З боку травної системи: часто – біль у животі, нудота, блювання, сухість у роті, дисфагія; дуже рідко – ішемія або інфаркт (наприклад інтестинальна ішемія, інтестинальний інфаркт, інфаркт селезінки), що може проявлятися діареєю з домішками крові або болем у черевній порожнині.

З боку кістково-м'язової системи: часто – м'язова слабкість, біль у м'язах.

З боку сечостатевої системи: нечасто – поліурія, часте сечовипускання; дуже рідко – імперативні позиви до сечовипускання.

Загальні розлади: часто – астенія, відчуття важкості, стискання, болю чи тиску в горлі, шиї, грудній клітці та кінцівках.

Певні симптоми можуть належати самій мігрені.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс ЛТД

Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB 016 Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN 3000, Мальта/

BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.