

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАПИМИГ 2,5 мг таблетки, диспергируемые в полости рта

РАПИМИГ 5 мг таблетки, диспергируемые в полости рта

Международное непатентованное наименование: золмитриптан (Zolmitriptan)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золмитриптан.

РАПИМИГ 2,5 мг таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 2,5 мг золмитриптана.

РАПИМИГ 5 мг таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 5 мг золмитриптана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

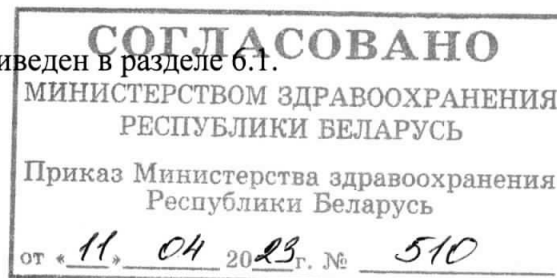
3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Описание

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 2,5 мг: Белые круглые плоские таблетки с фаской диаметром около 7,5 мм.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг: Белые круглые плоские таблетки с фаской диаметром около 9,5 мм.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Для лечения острых мигренозных головных болей с аурой или без ауры.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Рекомендуемая доза золмитриптана для купирования приступа мигрени составляет 2,5 мг. Рекомендуется принять золмитриптан как можно раньше после начала приступа, но препарат также эффективен при приеме на более поздних стадиях.

Нет необходимости принимать таблетку вместе с жидкостью; таблетка растворяется на языке и проглатывается со слюной. Этот препарат может использоваться в ситуациях, когда жидкости недоступны, или чтобы избежать тошноты и рвоты, которые могут сопровождать прием таблеток с жидкостями. Тем не менее, может отмечаться задержка всасывания золмитриптана из ородисперстной таблетки, что может отсрочить начало действия.

Фольга блистерной упаковки должна быть осторожно снята (таблетки нельзя проталкивать через фольгу). Таблетка должна быть помещена на язык, где она растворяется и проглатывается со слюной.

Если симптомы мигрени возобновятся в течение 24 часов после первоначального ответа, можно принять вторую дозу. Если требуется вторая доза, она не должна приниматься в течение 2 часов после первой дозы. Если пациент не отвечает на первую дозу, маловероятно, что вторая доза будет полезной для устранения этого же приступа.

Если у пациента не достигается удовлетворительного облегчения при дозе 2,5 мг, при последующих приступах можно рассматривать возможность применения Рапимига 5 мг.

Суммарная суточная доза не должна превышать 10 мг. В течение 24 часов можно принять не более 2 доз золмитриптана.

Золмитриптан не предназначен для профилактики мигрени.

Применение у детей и подростков

Эффективность золмитриптана у пациентов в возрасте до 17 лет не была продемонстрирована в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Следовательно, не рекомендуется назначать золмитриптан детям и подросткам.

Применение у пациентов старше 65 лет

Безопасность и эффективность золмитриптана у пациентов в возрасте старше 65 лет не оценивалась. Следовательно, пожилым пациентам не рекомендуется принимать золмитриптан.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести не требуется коррекции дозы, тем не менее, для пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная рекомендуемая доза составляет 5 мг за 24 часа.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы для пациентов с клиренсом креатинина более 15 мл/мин.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Умеренная или тяжелая гипертензия и неконтролируемая гипертензия легкой степени тяжести.

Рапимиг не должен приниматься пациентами, которые перенесли инфаркт миокарда или с ишемической болезнью сердца, коронарным вазоспазмом (стенокардия Принцметала), болезнью периферических сосудов или пациентами, у которых имеются симптомы или признаки, сопоставимые с ишемической болезнью сердца.

Совместное применение эрготамина, производных эрготамина (включая метисергид), суматриптана, наратриптана и других агонистов рецептора 5HT_{1B/1D} с золмитриптаном противопоказано.

Золмитриптан не должен приниматься пациентами с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе.

Золмитриптан противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Рапимиг должен использоваться только при наличии подтвержденного диагноза «Мигрень». Предварительно следует исключить другие потенциально серьезные неврологические патологии.

Рапимиг не показан для лечения гемиплегической или базилярной мигрени.

У пациентов с мигренью может быть повышен риск развития нарушений мозгового кровообращения. У пациентов, принимающих агонисты 5HT_{1B/1D}-серотониновых рецепторов, отмечались острое нарушение мозгового кровообращения и другие цереброваскулярные нарушения.

Золмитриптан не должен назначаться пациентам с симптоматическим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Очень редко при применении агонистов 5HT_{1B/1D}-серотониновых рецепторов, отмечались спазмы коронарных сосудов, стенокардия или развитие инфаркта миокарда. Пациентам с высокой степенью риска развития ишемической болезни сердца (например, курение, гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, наследственность) перед началом применения препарата рекомендуется провести обследование состояния сердечно-сосудистой системы. В очень редких случаях серьезные сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться у пациентов, не имевших указаний на заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

При применении золмитриптана, как и других агонистов серотониновых 5HT_{1B/1D}-

рецепторов, сообщалось о симптомах тяжести, сжатия или сдавленности в области сердца. При возникновении болей в груди или симптомов ишемической болезни сердца следует прекратить прием золмитриптана до проведения соответствующего медицинского обследования.

Рапимиг, как и другие агонисты серотониновых 5HT_{1B/1D}-рецепторов, может вызвать легкое транзиторное повышение артериального давления независимо от наличия артериальной гипертензии в анамнезе; очень редко такое повышение артериального давления было клинически выраженным.

Не следует превышать рекомендуемую дозу золмитриптана.

При одновременном применении с триптанами и препаратами травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) возможно развитие побочных эффектов.

Длительное применение противомигренозных препаратов может приводить к увеличению частоты возникновения головной боли. Если данная ситуация имеет место или предполагается, следует обратиться к врачу и прекратить прием препарата.

Золмитриптан содержит фенилаланин, компонент аспартама, который может быть опасен для пациентов с фенилкетонурией.

При совместном применении триптанов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI) выявлены случаи «Серотонинового синдрома» (измененный психический статус, расстройство вегетативной нервной системы и нервно-мышечные нарушения). Данное состояние потенциально опасно для жизни. Важно контролировать состояние пациента при совместном применении Рапимига и SSRI/SNRI, особенно в начале лечения и при увеличении дозы Рапимига, или при применении других серотонинергических препаратов.

Препарат Рапимиг содержит натрий

Таблетки Рапимиг содержат менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть практически не содержат натрий.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились с кофеином, эрготамином, дигидроэрготамином, парацетамолом, метоклопрамидом, пизотифеном, флуоксетином, рифампицином и пропранололом, и не было выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике золмитриптана или его активных метаболитов.

Данные, выявленные в ходе исследований у здоровых добровольцев, указывают на то, что нет фармакокинетически или клинически значимых взаимодействий между золмитриптаном и эрготамином. Тем не менее, теоретически возможно повышение риска коронарного вазоспазма, поэтому совместное применение противопоказано. Рекомендуются соблюдать интервал, по крайней мере, 24 часа после применения препаратов, содержащих эрготамин, до применения золмитриптана. Напротив, после применения золмитриптана до приема препарата, содержащего эрготамин, интервал должен составлять не менее 6 часов.

После приема моклобемида, специфического ингибитора MAO-A, отмечалось небольшое увеличение (26%) значения AUC золмитриптана и 3-кратное увеличение значения AUC активных метаболитов. Следовательно, для пациентов, которые принимают ингибитор MAO-A, максимальная рекомендуемая доза золмитриптана не должна превышать 5мг в течение 24 часов. Лекарственные препараты не должны приниматься вместе, если используются дозы моклобемида выше 150 мг два раза в день.

После приема циметидина, ингибитора цитохрома P450, период полувыведения золмитриптана был увеличен на 44%, а значение AUC увеличено на 48%. Кроме того, период полувыведения и значение AUC активного N-десметилированного метаболита

(183C91) были удвоены. Для пациентов, принимающих циметидин, максимальная рекомендуемая доза золмитриптана составляет 5 мг в течение 24 часов. Основываясь на общем профиле взаимодействия, нельзя исключить возможность взаимодействия со специфическими ингибиторами CYP 1A2. Следовательно, рекомендуется такое же снижение дозы при использовании таких соединений, как флувоксамин и хинолоны (например, ципрофлоксацин).

Селегилин (ингибитор MAO-B) и флуоксетин не способствовали каким-либо фармакокинетическим взаимодействиям с золмитриптаном. Тем не менее, есть сообщения, описывающие пациентов с симптомами, сопоставимыми с серотониновым синдромом (включая измененный психический статус, расстройство вегетативной нервной системы и нервно-мышечные нарушения), после применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина и триптанов.

Как и в случае с другими агонистами рецептора 5HT_{1B/1D}, золмитриптан может отсрочить всасывание других лекарственных препаратов.

Следует избегать совместного применения других агонистов рецептора 5HT_{1B/1D} в течение 24-х часов с золмитриптаном. Аналогично, следует избегать приема золмитриптана в течение 24-х часов с приемом других агонистов рецептора 5HT_{1B/1D}.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность этого лекарственного препарата при применении в период беременности не установлена. Оценка экспериментальных исследований на животных не указывает на прямые тератогенные эффекты. Тем не менее, некоторые данные исследований эмбриотоксичности указывают на снижение жизнеспособности эмбриона. Возможность применения золмитриптана может рассматриваться, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Кормление грудью

Исследования продемонстрировали, что золмитриптан выделяется в молоко лактирующих животных. Нет данных о выделении золмитриптана в человеческое грудное молоко. Следовательно, необходимо соблюдать осторожность при применении золмитриптана женщинами, которые кормят грудью. Необходимо воздержаться от кормления грудью в течение 24 часов после приема, чтобы минимизировать воздействие на младенца.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В небольших группах здоровых добровольцев не наблюдалось значительного ухудшения результатов при выполнении психомоторных тестов после приема золмитриптана в дозе до 20 мг. В период лечения рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении пациентами задач, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (например, при вождении автотранспорта или работе с механизмами), так как в ходе приступа мигрени может появиться сонливость и другие симптомы.

4.8. Нежелательные реакции

Возможные нежелательные реакции обычно являются временными, возникают, чаще всего, в течение четырех часов после приема, с одинаковой частотой после многократного применения и проходят спонтанно без дополнительного лечения.

Нежелательные реакции упорядочены в зависимости от частоты возникновения с использованием следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$), частота возникновения неизвестна (по имеющимся данным нельзя сделать оценку). В пределах каждой группы частота нежелательных реакций представлена в порядке снижения серьезности.

После применения золмитриптана сообщается о следующих нежелательных реакциях:

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

Часто: учащенное сердцебиение.

Нечасто: тахикардия, небольшое повышение артериального давления. Временное повышение артериального системного давления.

Очень редко: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарный вазоспазм.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: аномалии или нарушения со стороны органов чувств, головокружение, головная боль, гиперестезия, парестезия, сонливость, ощущение тепла.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: абдоминальная боль, тошнота, рвота, сухость во рту, дисфагия.

Очень редко: ишемия или инфаркт (например, кишечная ишемия, кишечный инфаркт, инфаркт селезенки), что может проявляться в виде геморрагической диареи или абдоминальной боли.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: полиурия, увеличение частоты мочеиспускания.

Очень редко: неотложный позыв к мочеиспусканию.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто: мышечная слабость, миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: астенический синдром; тяжесть, напряженность, боль или сдавленность в горле, шее, конечностях или груди.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, ангионевротический отек и анафилактические реакции.

Некоторые симптомы могут быть частью самого приступа мигрени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

У добровольцев, получавших однократные пероральные дозы 50 мг, обычно отмечался седативный эффект.

Лечение

Период полувыведения золмитриптана составляет от 2,5 до 3 часов и, следовательно, мониторинг пациентов после передозировки препаратом Рапимиг, должен продолжаться в течение, по крайней мере, 15 часов или до момента устранения симптомов, указанных выше. Нет специфического антидота для золмитриптана. В случае тяжелой интоксикации рекомендуются процедуры интенсивной терапии, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции, а также мониторинг и поддержание функции сердечно-сосудистой системы. Неизвестно, какой эффект на концентрацию золмитриптана в сыворотке оказывают гемодиализ и перитонеальный диализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Селективные агонисты 5HT_{1B/1D}-серотониновых рецепторов.

Код АТХ: N02CC03

Золмитриптан является селективным агонистом 5HT₁-серотониновых рецепторов, оказывает вазоконстрикторное действие. Золмитриптан демонстрирует высокую аффинность к человеческим рекомбинантным рецепторам 5HT_{1B/1D} и умеренную аффинность к рецепторам 5HT_{1A}. Золмитриптан не проявляет существенной аффинности или фармакологической активности по отношению к другим подтипам рецепторов 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) или адренергическим, гистаминовым, мускариновым или дофаминергическим рецепторам.

5.2. Фармакокинетические свойства

У людей после перорального применения обычных таблеток золмитриптан быстро и хорошо абсорбируется (по крайней мере, 64%). Средняя абсолютная биодоступность исходного соединения составляет примерно 40%. Был выявлен активный метаболит (N-десметиловый метаболит), который также является агонистом рецептора 5HT_{1B/1D} и в экспериментах на животных в 2 - 6 раз превышает активность золмитриптана.

У здоровых добровольцев, при приеме разовой дозы, золмитриптан и его активный метаболит, N-десметиловый метаболит, демонстрируют доза-пропорциональное значение AUC и C_{max} в диапазоне доз от 2,5 до 50 мг. Всасывание золмитриптана происходит быстро. У здоровых добровольцев 75% значения C_{max} достигается в течение 1 часа, а после этого концентрация золмитриптана в плазме крови сохраняется примерно на этом уровне до 4-5-го часа после применения.

Наличие пищи не оказывает воздействия на всасывание золмитриптана. Не было получено свидетельств кумуляции после многократного применения золмитриптана.

Концентрация золмитриптана и его метаболитов в плазме крови ниже в течение первых 4 часов после приема лекарственного средства при мигрени по сравнению с периодом без мигрени, что указывает на замедленное всасывание, что сопоставимо со сниженной скоростью опорожнения желудка, отмечаемой в ходе приступа мигрени.

Было продемонстрировано, что препарат золмитриптан, таблетки, диспергируемые в полости рта, является биоэквивалентным обычному препарату по показателю AUC и C_{max} золмитриптана и его активного метаболита 183C91. Данные исследования клинической фармакологии указывают на то, что t_{max} золмитриптана в виде ородисперсной таблетки может быть отсрочено (диапазон от 0,6 до 5 ч, медиана 3 ч) по сравнению с обычной таблеткой (диапазон от 0,5 до 3 ч, медиана 1,5 ч). Значение t_{max} активного метаболита было аналогичным у обоих препаратов (медиана 3 ч).

В значительной степени золмитриптан метаболизируется в печени с последующим выведением метаболитов с мочой. Образуются три основных метаболита: индолуксусная кислота (основной метаболит в плазме крови и моче), N-оксид и N-десметиловые аналоги. N-десметилированный метаболит является активным, в то время как другие - нет. Концентрация N-десметилированного метаболита в плазме крови примерно в два раза ниже

8484 - 2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

концентрации исходного лекарственного средства, следовательно, ожидается, что он способствует терапевтическому действию золмитриптана. Более 60% разовой дозы выделяется с мочой (главным образом, в виде индолуксусной кислоты), а около 30% - с фекалиями, главным образом, в виде неизмененного исходного соединения. После внутривенного введения средний общий клиренс из плазмы составляет примерно 10 мл/мин/кг, из которого одна четверть - это почечный клиренс. Почечный клиренс превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на почечную канальцевую секрецию. Объем распределения после внутривенного введения составляет 2,4 л/кг. Связывание золмитриптана и N-десметилового метаболита с белками плазмы крови является низким (примерно 25%). Средний период полувыведения золмитриптана составляет от 2,5 до 3 часов. Периоды полувыведения его метаболитов являются аналогичными, что указывает на то, что их выведение ограничивается скоростью образования.

Почечный клиренс золмитриптана и всех его метаболитов снижен (в 7 - 8 раз) у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению со здоровыми добровольцами, хотя значение AUC исходного соединения и активного метаболита были ненамного выше (16 и 35% соответственно) с 1-часовым увеличением периода полувыведения до 3 - 3,5 часов. Эти параметры находятся в пределах, отмечаемых у здоровых добровольцев.

Метаболизм золмитриптана снижен при нарушении функции печени пропорционально степени нарушения. Значения AUC и C_{max} золмитриптана были увеличены на 226% и 50% соответственно, а период полувыведения был пролонгирован до 12 часов у испытуемых с тяжелым заболеванием печени по сравнению со здоровыми испытуемыми. Экспозиция метаболитов, включая активный метаболит, была снижена.

Фармакокинетика золмитриптана у здоровых пожилых добровольцев была аналогичной фармакокинетике у здоровых молодых добровольцев.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические эффекты в исследованиях токсичности однократных и повторных доз наблюдались только при воздействии, значительно превышающем максимальное воздействие на человека.

Результаты исследований генетической токсичности *in vitro* и *in vivo* показывают, что в условиях клинического применения не следует ожидать генотоксических эффектов золмитриптана.

В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах не было обнаружено опухолей, имеющих отношение к клиническому применению.

Как и другие агонисты рецепторов 5HT_{1B/1D} золмитриптан связывается с меланином.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (E421), кальция силикат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 112), аспартам (E951), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмал гликолят (тип А), кросповидон (тип В), вкусовая добавка Апельсин 11022-31 (натуральные ароматизаторы, мальтодекстрин, гуммиарабик (E414), аскорбиновая кислота (E300), бутилгидроксанизол (E320)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

8484 - 2017



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 или 6 таблеток в алюминиевом блистере, по 1 блистеру (по 2 или 6 таблеток) или по 2 блистера (по 6 таблеток) в коробке с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

Actavis Ltd. / Актавис Лтд.

BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta/ БЛБ016, Бюлебель Индастриал Истейт, Зейтун ЗТН 3000, Мальта.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство ООО «Actavis International Limited» (Республика Мальта) в Республике Беларусь

220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы 132, 135.

Тел. +375 17 388 68 17

Info.Belarus@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9882/12/17

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 15.03.2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА