

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.05.2016 № 453
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15160/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.04.2018 № 614

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу
РІЗОПТАН®
(RIZOPTAN)

Склад:

діюча речовина: ризатриптан;

1 таблетка містить ризатриптану бензоату 14,53 мг у перерахуванні на ризатриптан 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, плоскоциліндричні, з фаскою, з рискою з однієї сторони, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при мігрені. Селективні агоністи 5-HT₁-рецепторів серотоніну. Ризатриптан. Код АТХ N02C C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ризатриптан селективно з високою афінністю зв'язується з рецепторами людини 5-HT_{1B} і 5-HT_{1D} та має незначний вплив або зовсім не має впливу або фармакологічної дії на 5-HT₂, 5-HT₃; адренергічні α₁, α₂ або β; допамінергічні D₁, D₂; гістамінові H₁; мускаринові або бензодіазепінові рецептори.

Терапевтична активність ризатриптану при лікуванні мігренового головного болю може бути пояснена його агоністичним впливом на рецептори 5-HT_{1B} та 5-HT_{1D} екстрацеребральних інтракраніальних кровоносних судин, які, як вважається, розширюються під час нападу, і трійчастих сенсорних нервів, які іннервують їх. Активація рецепторів 5-HT_{1B} та 5-HT_{1D} може призвести до звуження інтракраніальних кровоносних судин, які викликають біль, і інгібування вивільнення нейропептиду, що веде до зниження запалення чутливих тканин і зменшення передачі центрального тригемінального больового сигналу.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування ризатриптан швидко і повністю абсорбується. Середня біодоступність таблеток при пероральному прийомі становить приблизно 40–45 %, а середні пікові концентрації в плазмі (C_{max}) досягаються приблизно через 1–1,5 години (T_{max}). Пероральний прийом ризатриптану під час сніданку з високим вмістом жирів не впливав на ступінь абсорбції ризатриптану, але абсорбція його була затримана приблизно на одну годину.

Вплив їжі: T_{max} затримується приблизно на 1 годину, якщо таблетки приймають у стані ситості.

Розподіл.

Ризатриптан мінімально (14 %) зв'язується з протеїнами плазми. Об'єм розподілу становить приблизно 140 л у чоловіків і 110 л у жінок.

Біотрансформація.

Первинний шлях метаболізму ризатриптану проходить через окислювальне дезамінування моноаміноксидазою-А (МАО-А) до метаболіту індолілоцтової кислоти, який не є фармакологічно активним. Утворюється невелика кількість N-монодезметил-ризатриптану, метаболіту, активність якого схожа на активність первинної речовини на рецептори 5-HT_{1B/1D}, але не виявляє значного впливу на фармакодинамічну активність ризатриптану. Концентрації в плазмі N-монодезметил-ризатриптану складають приблизно 14 % від концентрацій первинної речовини, виводиться сполука з такою самою швидкістю. Інші другорядні метаболіти включають N-оксид, 6-гідроксисполуку та сульфатний кон'югат 6-гідроксиметаболіту. Жоден із цих другорядних метаболітів не проявляє фармакологічної активності.

Виведення.

Після перорального прийому дози вище діапазону доз 2,5–10 мг площа під кривою збільшується майже пропорційно. У чоловіків і жінок період напіврозпаду ризатриптану в плазмі в середньому становить 2–3 години. Кліренс ризатриптану в плазмі складає в середньому близько 1000–1500 мл/хв у чоловіків і близько 900–1100 мл/хв у жінок; близько 20–30 % цього становить нирковий кліренс. Після перорального прийому ¹⁴C-міченого ризатриптану приблизно 80 % радіоактивності виводиться із сечею і близько 10 % дози виводиться з калом. Це показує, що метаболіти головним чином виводяться нирками.

Відповідно до пресистемного метаболізму ризатриптану приблизно 14 % пероральної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді, тоді як 51 % виводиться у вигляді метаболіту індолілоцтової кислоти. Не більше 1 % виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту N-монодезметилу.

Якщо ризатриптан приймати у максимальних дозах, щоденного накопичування препарату в плазмі не відбувається.

Характеристики у різних пацієнтів.

Пацієнти з нападом мігрені: напад мігрені не впливає на фармакокінетику ризатриптану.

Стать: у чоловіків площа під кривою ризатриптану (10 мг перорально) була приблизно на 25 % меншою, ніж у жінок, C_{max} – на 11 % менше, а T_{max} був приблизно однаковий. Ця очевидна фармакокінетична різниця не має клінічної значимості.

Пацієнти літнього віку: концентрації ризатриптану в плазмі є аналогічними, як і у молодих пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки (тяжкість печінкової недостатності за Чайлдом-П'ю – 5–6 балів): відомо, що після перорального застосування у пацієнтів із печінковою недостатністю концентрації ризатриптану в плазмі крові були схожими на його концентрації у молодих чоловіків і жінок, які брали участь у дослідженні. Значне збільшення площі під кривою (на 50 %) і C_{max} (на 25 %) спостерігалось у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю (тяжкість печінкової недостатності за Чайлдом-П'ю – 7 балів). У пацієнтів із тяжкістю печінкової недостатності за Чайлдом-П'ю > 7 балів (тяжка печінкова недостатність) фармакокінетика не вивчалася.

Пацієнти з порушенням функції нирок: відомо, що у пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10–60 мл/хв/1,73 м²) площа під кривою ризатриптану не мала суттєвих відмінностей від площі у здорових пацієнтів. У пацієнтів на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 10 мл/хв/1,73 м²) площа під кривою ризатриптану була приблизно на 44 % більше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Максимальна концентрація ризатриптану в плазмі крові у пацієнтів з нирковою недостатністю будь-якого ступеня була така сама, як і у здорових пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Невідкладна терапія фази головного болю при нападах мігрені, з аурую або без.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ризатриптану або будь-якої допоміжної речовини.

Однчасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або застосування протягом двох тижнів з моменту припинення лікування інгібіторами МАО.

Тяжка печінкова або тяжка ниркова недостатність.

Порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

Помірна або тяжка артеріальна гіпертензія, а також нелікована легка артеріальна гіпертензія.

Встановлена хвороба коронарних артерій, у тому числі ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда в анамнезі або зафіксована безсимптомна ішемія), ознаки та симптоми ішемічної хвороби серця або стенокардія Принцметала.

Захворювання периферичних кровоносних судин.

Однчасне застосування ризатриптану і ерготаміну, похідних алкалоїдів ріжків (включаючи метисергід) або інших агоністів рецептора 5-HT_{1B/1D}.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ерготамін, похідні алкалоїдів ріжків (у тому числі метисергід), інші агоністи рецепторів 5-HT_{1B/1D}: через адитивний ефект однчасне застосування ризатриптану і ерготаміну, похідних алкалоїдів ріжків (у тому числі метисергиду) або інших агоністів рецепторів 5-HT_{1B/1D} (наприклад суматриптану, золмітриптану, наратриптану) збільшує ризик вазоконстрикції коронарної артерії і гіпертензивної дії. Така комбінація протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори моноаміноксидази: ризатриптан в основному метаболізується за допомогою підтипу А моноаміноксидази (МАО-А). Концентрація в плазмі крові ризатриптану і його активного N-монодезметил-метаболіту зростає шляхом однчасного застосування селективного зворотно діючого інгібітора моноаміноксидази А. При застосуванні неселективних зворотно діючих інгібіторів моноаміноксидази (наприклад лінезоліду) очікується схожий або більший ефект. Через ризик виникнення коронарспазму і артеріальної гіпертензії призначення ризатриптану пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Бета-блокатори: концентрації ризатриптану в плазмі крові можуть зростати через однчасний прийом пропранололу. Це збільшення, найбільш імовірно, спричинене взаємодією первинного метаболізму двох препаратів, оскільки МАО-А відіграє певну роль у метаболізмі як ризатриптану, так і пропранололу. Така взаємодія призводить до середнього збільшення площі під кривою і C_{max} до 70–80 %. Пацієнтам, які приймають пропранолол, треба застосовувати РІЗОПТАН® в дозі 5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарські засоби надолол і метапролол не змінюють концентрації ризатриптану в плазмі крові.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну та серотоніновий синдром: надходили повідомлення про пацієнтів із симптомами подібними до серотонінового синдрому (у тому числі змінений психічний статус, розлад вегетативної нервової системи та нейром'язові порушення), які виникали після застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну, серотоніну та триптанів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження in vitro показують, що ризатриптан інгібує цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Клінічних даних стосовно їх взаємодії немає. Призначаючи ризатриптан пацієнтам, які приймають субстрати CYP2D6, слід враховувати їх потенційну взаємодію.

Особливості застосування.

РІЗОПТАН® не можна застосовувати для профілактики.

Вплив їжі: при однчасному прийомі з їжею абсорбція ризатриптану затримується приблизно на 1 годину. Тому початок дії препарату може бути затриманий, якщо приймати його у стані ситості (див. також розділ «Фармакологічні властивості»).

РІЗОПТАН® слід призначати тільки тим пацієнтам, у яких був встановлений чіткий діагноз – мігрень. РІЗОПТАН® не слід призначати пацієнтам із базилярною або геміплегічною мігренню.

РІЗОПТАН® не слід застосовувати для лікування атипового головного болю, тобто такого, що може бути пов'язаний із потенційно серйозними захворюваннями (наприклад інсульт, розірвана аневризма), при яких звуження цереброваскулярних судин може бути небезпечним.

Прийом ризатриптану може бути пов'язаний із транзиторними симптомами, в тому числі такими, як біль у грудях і відчуття стиснення у грудях, що може набувати інтенсивного характеру і охоплювати горло. Якщо такі симптоми викликають підозру на ішемічну хворобу серця, прийом препарату необхідно припинити та провести належне обстеження.

Як і інші агоністи рецепторів 5-НТ_{1B/1D}, ризатриптан не можна призначати без попереднього обстеження пацієнтам, у яких імовірно захворювання серця, та пацієнтам із ризиком розвитку захворювання коронарних судин (наприклад пацієнтам з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, курцям або тим, хто приймає замісну нікотинову терапію; чоловікам віком від 40 років, жінкам в період постменопаузи, пацієнтам із міжшлуночковою блокадою і тим, у кого в сімейному анамнезі серйозні випадки захворювань коронарних судин). Кардіологічне обстеження може не виявити усіх пацієнтів із захворюваннями серця, і у дуже поодиноких випадках при прийомі агоністів рецепторів 5-НТ₁ серйозні серцеві ускладнення спостерігалися у пацієнтів без існуючих серцево-судинних захворювань. Пацієнтам з діагностованим коронарним атеросклерозом ризатриптан призначати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Агоністи рецептора 5-НТ_{1B/1D} асоційовані з коронарним спазмом. У деяких випадках при застосуванні агоністів рецептора 5-НТ_{1B/1D} повідомлялося про розвиток ішемії або інфаркту міокарда.

Інші агоністи рецептора 5-НТ_{1B/1D} (наприклад суматриптан) не можна призначати одночасно з ризатриптаном.

Рекомендується зачекати принаймні шість годин після прийому ризатриптану, перш ніж приймати препарати ерготамінового ряду (наприклад ерготамін, дигідроерготамін або метисергід). Перш ніж прийняти ризатриптан, необхідно впевнитися, що після останнього прийому препаратів, що містять ерготамін, минуло щонайменше 24 години.

Після одночасного застосування триптанів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну повідомлялося про серотоніновий синдром (у тому числі змінений психічний статус, розлад вегетативної нервової системи та нейром'язові порушення). Ці реакції можуть бути серйозними. Якщо одночасне призначення ризатриптану та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну відповідає клінічним показанням, рекомендується проводити відповідний нагляд за станом пацієнта, особливо на початку лікування, в період збільшення доз або під час додавання іншого серотонінергічного засобу.

Небажані ефекти частіше виникають під час одночасного застосування триптанів (агоністів 5-НТ_{1B/1D}) і рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

У пацієнтів, які приймають триптани, до яких належить і ризатриптан, може виникати набряк Квінке (наприклад набряк обличчя, язика та гортані). Якщо виникає ангіоневротичний набряк язика або глотки, пацієнт повинен знаходитися під медичним наглядом до зникнення симптомів. Лікування триптанами слід негайно припинити і замінити препаратом, що належить до іншого класу лікарських засобів.

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкими спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози не повинні його приймати.

Призначаючи ризатриптан пацієнтам, які приймають субстрати CYP2D6, необхідно брати до уваги їх потенційну взаємодію.

Головний біль, спричинений надмірним вживанням препарату.

Тривале застосування будь-якого знеболюючого препарату від головного болю може посилювати головний біль. Якщо виникає така ситуація (або є підозри на це), необхідно проконсультуватися з лікарем і припинити лікування. Головний біль, спричинений надмірним вживанням препарату, можна підозрювати у пацієнтів, у яких часто або щоденно виникає головний біль, незважаючи на регулярний прийом препаратів від головного болю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивна функція.

Вплив на репродуктивну функцію людини не вивчався. Відомо, що дослідження на тваринах показали мінімальний вплив на репродуктивну функцію при концентраціях у плазмі крові, які набагато перевищували терапевтичні концентрації для людей (більше ніж у 500 разів).

Застосування під час вагітності.

Безпека застосування ризатриптану для вагітних жінок не встановлена. Відомо, що дослідження на тваринах, у яких брали до уваги розвиток ембріона/плода або хід вагітності, пологи і післяродовий розвиток, не показали шкідливого впливу при рівні дозування, який перевищує рівні терапевтичного дозування для людини.

Через те, що дослідження репродуктивної функції і внутрішньоутробного розвитку тварин не завжди прогнозують реакцію організму людини, РІЗОПТАН® під час вагітності слід призначати тільки у разі нагальної потреби.

Застосування під час лактації.

Повідомлялось, що при дослідженнях на тваринах ризатриптан у великих кількостях виділявся з молоком. Скороминуще, ледве помітне зниження маси тіла у потомства, що годується молоком матері, спостерігалось тільки тоді, коли системний вплив на організм матері набагато перевищував максимальний рівень впливу для людей. Стосовно людей дані відсутні.

Таким чином, жінкам, які годують груддю, слід призначати ризатриптан з обережністю. Слід мінімізувати вплив на немовля шляхом відмови від годування груддю протягом 24 годин після прийому препарату.

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

У деяких пацієнтів мігрень або прийом РІЗОПТАНУ® може спричинити сонливість. Повідомлялося також про те, що в деяких пацієнтів, які приймали ризатриптан, виникало запаморочення. Тому під час нападів мігрені і після прийому РІЗОПТАНУ® пацієнтам слід оцінювати свою здатність виконувати складні завдання.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо. Не застосовувати РІЗОПТАН® з профілактичною метою.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи рідиною.

Час абсорбції затримується приблизно на 1 годину, якщо приймати препарат у стані ситості.

Рекомендована доза – 10 мг.

Повторний прийом: наступну дозу можна прийняти не раніше ніж через 2 години; протягом 24-годинного періоду можна прийняти не більше двох доз.

- *При повторному головному болю протягом наступних 24 годин:* якщо після полегшення первинного нападу головний біль повертається, можна прийняти ще одну дозу. Необхідно дотримуватись вищевказаних норм дозування.

- *За відсутності ефекту:* ефективність повторної дози для лікування того самого нападу, коли перша доза не мала ефекту, не перевірялась під час досліджень ризатриптану. Таким чином, якщо після прийому першої дози у пацієнта не виникло терапевтичного ефекту, не можна приймати другу дозу для лікування того самого нападу.

Дослідження ризатриптану показали, що навіть якщо відсутній терапевтичний ефект під час одного нападу, залишається ймовірність виникнення терапевтичного ефекту при наступних нападах.

Деяким пацієнтам потрібно призначати РІЗОПТАН® в меншій дозі (5 мг), особливо таким групам пацієнтів:

- пацієнти, які приймають пропранолол. Приймати ризатриптан треба не раніше ніж через 2 години після прийому пропранололу;
- пацієнти з легкою та помірною нирковою недостатністю;
- пацієнти з легкою та помірною печінковою недостатністю.

Між прийомом двох доз проміжок часу повинен становити не менше 2 годин; протягом 24-годинного періоду можна прийняти не більше 2 доз.

Пацієнти віком від 65 років.

Ефективність і безпека прийому ризатриптану у пацієнтів віком від 65 років не були систематично вивчені.

Діти (віком до 18 років).

Ефективність і безпека застосування РІЗОПТАНУ® дітям (віком до 18 років) не були встановлені.

Передозування.

Ризатриптан 40 мг (який приймали у вигляді однієї дози або двох доз із двогодинним інтервалом між дозами) звичайно добре переносився; найчастішими побічними ефектами при прийомі препарату були запаморочення і сонливість.

Після передозування можуть виникати гіпертензія або інші більш серйозні серцево-судинні симптоми. Пацієнтам, щодо яких є підозра на передозування ризатриптаном, слід проводити очищення травного тракту (наприклад промивання шлунка, з подальшим застосуванням активованого вугілля). Після цього протягом принаймні 12 годин необхідно проводити клінічний і електрокардіографічний моніторинг, навіть якщо клінічні симптоми не спостерігаються.

Вплив гемодіалізу та перитонеального діалізу на концентрації ризатриптану в сироватці невідомий.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними ефектами є запаморочення, сонливість і слабкість/втомлюваність. Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часті (понад 10 %); часті (1–10 %); нечасті (0,1–1 %); поодинокі (0,01–0,1 %); рідкісні (менше 0,01 %); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку імунної системи: поодинокі – алергічні реакції, анафілаксія/анафілактоїдна реакція.

З боку психіки: часті – безсоння; нечасті – дезорієнтація, дратівливість.

З боку нервової системи: часті – запаморочення, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження розумової активності; нечасті – атаксія, тремор, вертиго, дисгевзія/неприємний присмак, непритомність; частота невідома – судоми, серотоніновий синдром.

З боку органів зору: нечасті – нечіткий зір.

З боку серцево-судинної системи: часті – серцебиття, приливи; нечасті – аритмія, тахікардія, зміни на ЕКГ, гіпертензія; поодинокі – порушення мозкового кровообігу (згідно з повідомленнями більшість цих побічних реакцій виникла у пацієнтів із факторами ризику розвитку захворювання коронарних артерій), брадикардія; частота невідома – ішемія або інфаркт міокарда (згідно з повідомленнями більшість цих побічних реакцій виникла у пацієнтів із факторами ризику розвитку захворювання коронарних артерій), ішемія периферичних судин.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – дискомфорт у глотці; нечасті – задишка; поодинокі – свистяче дихання.

З боку травного тракту: часті – нудота, сухість у роті, блювання, діарея, диспепсія; нечасті – відчуття спраги; частота невідома – ішемічний коліт.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часті – почервоніння; нечасті – свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (наприклад набряк обличчя, язика та набряк глотки), висип, підвищене потовиділення; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетної мускулатури і сполучної тканини: часті – відчуття тяжкості; нечасті – біль у шиї, ригідність, скутість, м'язова слабкість, біль в ділянці обличчя, міалгія.

Загальні розлади: часті – астенія/втома, біль у животі або грудях.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 3 таблетки у блістері; по 1, 2 або 3 блістери у картонній пачці; по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду. 04.04.2018