

# 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 мігрени. Селективні агоністи 5-HT<sub>1</sub>-рецепторів серотоніну. Ризатриптан. Код АТХ [N02C C04](#).

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ризатриптан селективно з високою афінністю зв'язується з рецепторами людини 5-HT<sub>1B</sub> і 5-HT<sub>1D</sub> та має незначний вплив або зовсім не має впливу або фармакологічної дії на 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, адренергічні α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>- або β-, допамінергічні D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, гістамінові H<sub>1</sub>-, мускаринові або бензодіазепінові рецептори.

Терапевтична активність ризатриптану при лікуванні мігренового головного болю може бути пояснена його агоністичним впливом на рецептори 5-HT<sub>1B</sub> та 5-HT<sub>1D</sub> екстрацеребральних інтракраніальних кровоносних судин, які, як вважається, розширюються під час нападу, і трійчастих сенсорних нервів, які іннервують їх. Активація рецепторів 5-HT<sub>1B</sub> та 5-HT<sub>1D</sub> може призвести до звуження інтракраніальних кровоносних судин, які викликають біль, та 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 середня максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається 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 крові. Об'єм розподілу становить приблизно 140 л у чоловіків і 110 л у жінок.

### Біотрансформація

Первинний шлях метаболізму ризатриптану проходить через окиснювальне 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<sub>1B/1D</sub>, але не виявляє значного впливу на фармакодинамічну активність ризатриптану. Концентрація в плазмі крові N-монодезметил-ризатриптану складає приблизно 14 % від концентрації 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 (AUC) збільшується майже пропорційно. У чоловіків і жінок період напіврозпаду ризатриптану в плазмі крові у середньому становить 2–3 години. Кліренс ризатриптану в плазмі крові складає в середньому приблизно 1000–1500 мл/хв у чоловіків і приблизно 900–1100 мл/хв у жінок; приблизно 20–30 % цього становить нирковий кліренс. Після перорального прийому <sup>14</sup>C-міченого ризатриптану приблизно 80 % радіоактивності виводиться із сечею і приблизно 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 крові не відбувається.

### Характеристики у різних пацієнтів

*Пацієнти з нападом мігрені.* Напад мігрені не впливає на фармакокінетику ризатриптану.

*Стать.* У чоловіків AUC 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 крові є аналогічними, як і в

молодих пацієнтів.

*Пацієнти з порушеннями 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 AUC (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 порушеннями функції нирок.* Відомо, що у пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) AUC ризатриптану не мала суттєвих відмінностей від площі AUC у здорових добровольців. У пацієнтів на гемодіалізі (кліренс креатиніну <10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) AUC ризатриптану була приблизно на 44 % більше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.  $C_{\max}$  ризатриптану в плазмі крові у пацієнтів з нирковою недостатністю будь-якого ступеня була така сама, як і у здорових добровольців.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до ризатриптану або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) або застосування протягом двох тижнів з моменту припинення лікування інгібіторами MAO.

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.

Одночасне застосування ризатриптану та ерготаміну, похідних алкалоїдів ріжків (включаючи метисергід) або інших агоністів рецептора 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Ерготамін, похідні алкалоїдів ріжків (у тому числі метисергід), інші агоністи рецепторів 5-HT<sub>1B/1D</sub>.* Через адитивний ефект одночасне застосування ризатриптану та ерготаміну, похідних алкалоїдів ріжків (у тому числі метисергиду) або інших агоністів рецепторів 5-HT<sub>1B/1D</sub> (наприклад, суматриптану, золмітриптану, наратриптану) збільшує ризик вазоконстрикції коронарної артерії та гіпертензивної дії. Така комбінація протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

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

*Бета-блокатори.* Концентрація ризатриптану в плазмі крові може зростати через одночасний прийом пропранололу. Це збільшення, найбільш імовірно, спричинене взаємодією первинного метаболізму двох препаратів, оскільки MAO-A відіграє певну роль у метаболізмі як ризатриптану, так і пропранололу. Така взаємодія призводить до середнього збільшення AUC і C<sub>max</sub> до 70-80 %. Пацієнтам, які приймають пропранолол, треба застосовувати ризатриптан у дозі 5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну та серотоніновий синдром.* Надходили повідомлення про пацієнтів зі 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 щодо їх взаємодії немає. Призначаючи ризатриптан пацієнтам, які приймають субстрати CYP2D6, слід враховувати їх потенційну взаємодію.

## **Особливості застосування.**

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

Ризатриптан 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 та 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-HT<sub>1B/1D</sub>, 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 у період постменопаузи, пацієнтам із міжшлуночковою блокадою і тим, у кого в сімейному анамнезі наявні серйозні випадки захворювань коронарних судин). Кардіологічне обстеження може не виявити усіх пацієнтів із захворюваннями серця, у дуже поодиноких випадках при прийомі агоністів рецепторів 5-HT<sub>1</sub> серйозні серцеві ускладнення спостерігалися у пацієнтів без існуючих серцево-судинних захворювань. Пацієнтам із діагностованим коронарним атеросклерозом ризатриптан призначати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Агоністи рецептора 5-HT<sub>1B/1D</sub> асоційовані з коронароспазмом. У деяких випадках при застосуванні агоністів рецептора 5-HT<sub>1B/1D</sub> повідомлялося про розвиток ішемії або інфаркту міокарда.

Інші агоністи рецептора 5-HT<sub>1B/1D</sub> (наприклад, суматриптан) не можна призначати одночасно з ризатриптаном.

Рекомендується зачекати принаймні 6 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-HT<sub>1B/1D</sub>) 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 застосуванням 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 застосуванням 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

Помірна кількість даних щодо вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказує на відсутність мальформативної токсичності після застосування ризатриптану в першому триместрі вагітності. Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність.

Дані щодо застосування ризатриптану у другому та третьому триместрах вагітності обмежені. Застосування ризатриптану у період вагітності можна розглянути, якщо це є клінічно необхідним.

### Застосування під час лактації

Ризатриптан виділяється в грудне молоко в низьких концентраціях із середньою відносною дозою для немовляти < 1% (менше 6% у найгіршому випадку, виходячи з  $C_{max}$  у грудному молоці). Жінкам, які годують груддю, слід призначати ризатриптан з обережністю. Слід мінімізувати вплив на немовля шляхом відмови від годування груддю протягом 12 годин після прийому ризатриптану.

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

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

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовують внутрішньо. Не застосовувати препарат РІЗОПТАН® з профілактичною метою.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи рідиною.

Вплив їжі: при одночасному 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»).

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 при відсутності терапевтичного ефекту під час одного нападу залишається ймовірність виникнення терапевтичного ефекту при наступних нападах.

Деяким пацієнтам потрібно призначати препарат РІЗОПТАН® у 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.*

Ефективність і безпека застосування препарату РІЗОПТАН® 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) зазвичай добре переносився; найчастішими побічними ефектами при прийомі препарату були запаморочення і сонливість.

У дослідженні клінічної фармакології, у якому 12 дорослих осіб приймали ризатриптан у загальній кумулятивній дозі 80 мг (впродовж 4 годин), у двох осіб спостерігалися втрата свідомості та/або брадикардія. В однієї особи, жінки віком 29 років, через 3 години після прийому загальною дозою 80 мг ризатриптану (впродовж 2 годин) зафіксовано блювання, брадикардію та запаморочення. Після розвитку цих симптомів трапилась атріовентрикулярна блокада III ступеня, чутлива до дії атропіну. У другій особи, чоловіка віком 25 років, одразу після болісної венопункції сталися тимчасове запаморочення, втрата свідомості, нетримання сечі та 5-секундна систолічна пауза (на ЕКГ-моніторі). Венопункція була проведена через 2 години після того, як пацієнт прийняв загальну дозу 80 мг ризатриптану (дозу приймав протягом 4 годин).

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 та електрокардіографічний моніторинг, навіть якщо клінічні симптоми не спостерігаються.

Вплив гемодіалізу та перитонеального діалізу на концентрацію ризатриптану в сироватці крові невідомий.

### ***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями є запаморочення, сонливість і слабкість/втомлюваність. Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), частота невідома (частоту не можна оцінити з наявних даних).

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

*З боку психіки:* часто – безсоння; нечасто – дезорієнтація, дратівливість.

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

*З боку органів зору:* нечасто – нечіткий зір.

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – дискомфорт у глотці; нечасто – задишка; рідко – свистяче дихання.

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



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

*З боку скелетної мускулатури і сполучної тканини:* часто – відчуття тяжкості, скутість, біль у шії; нечасто – ригідність, м'язова слабкість, біль у ділянці обличчя, міалгія.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Умови зберігання.** Зберігати у 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.** ТОВ «Фарма Старт».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.