

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Різамігрєн

(RIZAMIGREN)

Склад:

діюча речовина: ризатриптан;

1 таблетка містить ризатриптану бензоату у перерахуванні на ризатриптан 5 мг або 10 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглі, плоскоциліндричні, з фаскою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ризатриптан селективно з високою афінністю зв'язується із 5-HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторами людини та виявляє незначний або зовсім не виявляє фармакологічний ефект з 5-HT₂-, 5-HT₃-, адренергічними α₁, α₂ або β, дофаміновими D₁, D₂, H₁-гістаміновими, мускариновими або бензодіазепіновими рецепторами.

Терапевтичний ефект ризатриптану в лікуванні мігрєнозного головного болю може бути обумовлений його ефектом агоніста 5-HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторів, що знаходяться на екстрацеребральних внутрішньочерепних судинах, які розширюються під час мігрєнозного нападу, і на трійчастому нерві, який іннервує їх. Активація даних 5-HT_{1B}- і 5-HT_{1D}-рецепторів може призвести до звуження внутрішньочерепних кровоносних судин, які спричиняють біль, та до інгібування вивільнення нейропептиду, яке призводить до зменшення запалення в чутливих тканинах і послаблення передачі больового імпульсу центральним трійчастим нервом.

Препарат знижує функціональну недієздатність та усуває нудоту, світлобоязнь та фотофобію, обумовлені мігрєнозними нападами. Препарат ефективний у лікуванні менструальної мігрєні,

тобто мігрени, яка виникає протягом 3 днів до або після початку менструації.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ризатриптан швидко та повністю всмоктується після перорального прийому. Середня біодоступність становить приблизно 40–45 %, середня пікова концентрація у плазмі ($C_{\max}$) досягається через 1–1,5 години ($T_{\max}$). Призначення препарату разом зі сніданком з високим вмістом жирів не впливало на ступінь абсорбції ризатриптану, але абсорбція відкладалася приблизно на одну годину.

Розподіл. Ризатриптан мінімально зв'язується (14 %) з білками плазми. Об'єм розподілу становить приблизно 140 літрів у чоловіків та 110 літрів у жінок.

Біотрансформація. Основний напрямок метаболізму ризатриптану — це окисне дезамінування моноаміноксидазою-A (MAO-A) до метаболіту індолоцтової кислоти, який не має фармакологічної активності. N-монодесметилризатриптан, метаболіт з активністю відносно рецепторів 5-HT_{1B/1D}, подібною до вихідної сполуки, утворюється у невеликій кількості та не обумовлює значною мірою фармакодинамічну активність ризатриптану. Плазмова концентрація N-монодесметилризатриптану становить приблизно 14 % вихідної сполуки, і він виводиться з подібною швидкістю. Інші метаболіти, що утворюються в незначній кількості, включають N-оксид, 6-гідроксипохідне та сульфатний кон'югат 6-гідроксиметаболіту. Жоден з цих метаболітів не є фармакологічно активним. Після перорального прийому ризатриптану, міченого вуглецем ¹⁴C, ризатриптан складав приблизно 17 % радіоактивних сполук в циркулюючій плазмі.

Елімінація. Період напіввиведення ризатриптану у чоловіків та жінок становить у середньому 2–3 години. Плазмовий кліренс ризатриптану становить близько 1000–1500 мл/хв у чоловіків та 900–1100 мл/хв у жінок; близько 20–30 % цього складає нирковий кліренс. Після перорального прийому ризатриптану, міченого вуглецем ¹⁴C, близько 80 % радіоактивних речовин виводилося із сечею та близько 10 % дози виводилося з калом. Це вказує на те, що метаболіти виводяться в основному нирками. Враховуючи пресистемний метаболізм, приблизно 14 % перорально прийнятої дози, що виводиться з сечею, складає незмінений ризатриптан, тоді як 51 % — метаболіт індолоцтової кислоти. Не більше 1 % виводиться з сечею у вигляді N-монодесметил-метаболіту.

При прийомі ризатриптану у максимальному режимі дозування його накопичення в плазмі не відбувається.

Клінічні характеристики.

Показання. Невідкладне лікування головного болю при нападах мігрени з аурую або без аури.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ризатриптану або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Одночасний прийом інгібіторів MAO або прийом протягом двох тижнів після припинення терапії інгібіторами MAO. Тяжка печінкова або тяжка ниркова недостатність. Минулі порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака. Артеріальна гіпертензія помірного або тяжкого ступеня або неконтрольована артеріальна гіпертензія легкого ступеня. Захворювання коронарних артерій, включаючи ішемічну хворобу

серця (стенокардія, інфаркт міокарда в анамнезі, документально підтверджена безболіова ішемія міокарда); симптоми, характерні для ішемічної хвороби серця; стенокардія Принцметала. Захворювання периферичних судин. Одночасне застосування ерготаміну, його похідних (включаючи метисергід) або інших агоністів 5-HT_{1B/1D}-рецепторів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ерготамін, його похідні (включаючи метисергід), інші агоністи 5-HT_{1B/1D}-рецепторів (суматриптан, золмітриптан, наратриптан). Через адитивний ефект при одночасному прийомі з ризатриптаном збільшується ризик вазоконстрикції коронарних артерій та гіпертензивного ефекту. Така комбінація протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори МАО. Ризатриптан метаболізується переважно МАО підтипу «А». Плазмові концентрації ризатриптану та його активного N-монодесметилметаболіту збільшувалися при одночасному прийомі селективних оборотних інгібіторів МАО-А. Схожі або більш виражені ефекти очікуються від неселективних оборотних (лінезолід) або необоротних інгібіторів МАО. Через ризик вазоконстрикції коронарних артерій та гіпертензивного ефекту призначення препарату пацієнтам, що приймають інгібітори МАО, протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Бета-блокатори. Плазмова концентрація ризатриптану може підвищуватися при одночасному прийомі пропранололу. Це підвищення, ймовірно, пов'язано з пресистемною метаболічною взаємодією між двома препаратами, оскільки МАО-А бере участь у метаболізмі як ризатриптану, так і пропранололу. Ця взаємодія призводить до збільшення AUC та C_{max} у середньому на 70–80 %. Пацієнти, які приймають пропранолол, повинні застосовувати дозу ризатриптану 5 мг.

Відомо, що надолол та метопролол не змінюють концентрацію ризатриптану в плазмі.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну/інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (C133C/I33CH). Спостерігалися симптоми серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного стану, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) після застосування препаратів даних груп і триптанів.

Ризатриптан інгібує цитохром P450 (CYP) 2D6 *in vitro*. Потрібно враховувати потенційні взаємодії при призначенні ризатриптану пацієнтам, які приймають *препарати, що метаболізуються CYP 2D6*.

Особливості застосування. Препарат слід призначати лише пацієнтам з чітко встановленим діагнозом мігрені. Препарат не слід призначати пацієнтам з базилярною або геміплегічною мігренню.

Препарат не слід приймати для лікування атипового головного болю, який може бути пов'язаний з потенційно небезпечними медичними станами (гостре порушення мозкового кровообігу, розрив аневризми), при яких цереброваскулярна вазоконстрикція може погіршити стан.

Прийом ризатриптану може бути пов'язаний з минулими симптомами, що включають біль і відчуття стиснення у грудній клітці, які можуть посилюватися та поширюватись на горло.

Якщо подібні симптоми дають підставу запідозрити ішемічну хворобу серця, потрібно припинити прийом препарату та провести обстеження.

Як і інші агоністи 5-HT_{1B/1D}-рецепторів, ризатриптан не слід призначати без попереднього обстеження пацієнтам з підозрою на серцеві захворювання або пацієнтам з ризиком ішемічної хвороби серця (включаючи пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, курців або пацієнтів, що застосовують замісну нікотинову терапію, чоловіків віком від 40 років, жінок після менопаузи, пацієнтів з блокадою ніжок пучка Гіса та пацієнтів з ішемічною хворобою серця у сімейному анамнезі). Не кожен випадок хвороби серця може бути визначений при обстеженні серця, та в дуже рідкісних випадках у пацієнтів без діагностованих серцево-судинних порушень при призначенні агоністів 5-HT_{1B/1D}-рецепторів трапляються серйозні порушення з боку серця. Препарат не слід призначати при ішемічній хворобі серця.

Прийом агоністів 5-HT_{1B/1D}-рецепторів був пов'язаний з коронарним вазоспазмом. У рідкісних випадках спостерігалися ішемія або інфаркт міокарда під час прийому агоністів 5-HT_{1B/1D}-рецепторів, в тому числі ризатриптану. Не слід одночасно приймати з препаратом інші агоністи 5-HT_{1B/1D}-рецепторів (у тому числі суматриптан).

Рекомендується зачекати якнайменше 6 годин після прийому ризатриптану, перш ніж приймати препарати похідних ерготаміну (ерготамін, дигідроерготамін або метисергід). Після застосування препаратів ерготаміну ризатриптан слід приймати не раніше ніж через 24 години. Хоча адитивні вазоспастичні ефекти не спостерігались при застосуванні здоровим чоловікам ризатриптану перорально і ерготаміну парентерально, такі адитивні ефекти теоретично можливі.

Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного стану, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) спостерігався при одночасному прийомі з триптанами, C133C, I33CH. Ці реакції можуть бути серйозними. Якщо одночасне лікування ризатриптаном та C133C або I33CH клінічно виправдано, рекомендовано відповідне обстеження пацієнта, особливо на початку лікування, при збільшенні дози або при призначенні іншого серотонінергічного препарату.

Побічні ефекти можуть спостерігатися частіше при сумісному прийомі триптанів (агоністів 5-HT_{1B/1D}-рецепторів) та препаратів звіробою (*Hypericum perforatum*).

Ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, язика, гортані) можливий у пацієнтів, які лікуються триптанами, в тому числі ризатриптаном. При виникненні набряку язика або гортані пацієнту потрібен медичний нагляд до зникнення даних симптомів. Слід негайно припинити застосування препарату та перейти на терапію препаратом іншої фармакологічної групи.

Препарат містить лактозу, тому, якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Потрібно враховувати потенційну взаємодію при призначенні ризатриптану пацієнтам, що приймають препарати, які метаболізуються CYP 2D6.

Тривале застосування знеболювальних засобів може посилювати головний біль. Якщо спостерігається така ситуація, необхідно отримати рекомендації лікаря, а терапію ризатриптаном припинити. Діагноз головного болю, спричиненого надмірною медикаментозною терапією, слід запідозрити у пацієнтів з частим (або щоденним) головним болем, незважаючи (або завдяки) на регулярне застосування препаратів від головного болю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Вплив на фертильність людини не вивчався. Відомо, що у тварин виявлений мінімальний вплив на фертильність при концентраціях у плазмі крові, які набагато перевищували терапевтичні концентрації для людей (більше ніж у 500 разів).

Вагітність. Помірна кількість даних щодо вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказує на відсутність мальформативної токсичності після впливу в першому триместрі. 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.

Годування груддю. Ризатриптан виділяється в грудне молоко в низьких концентраціях із середньою відносною дозою для немовляти $<1\%$ (менше ніж 6% у найгіршому випадку, виходячи з $C_{\max}$ у грудному молоці). Жінкам, які годують груддю, слід призначати ризатриптан з обережністю. Вплив на немовля може бути мінімізований шляхом уникання годування груддю на 12 годин після прийому препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Як мігрень, так і прийом ризатриптану можуть спричинити сонливість. Також повідомлялося про випадки запаморочення при прийомі ризатриптану. Пацієнтам слід оцінити здатність виконувати складні завдання під час приступів мігрені або прийому препарату.

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб не слід застосовувати для профілактики.

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.

При одночасному прийомі з їжею абсорбція ризатриптану відкладається приблизно на 1 годину, через що відкладається і терапевтичний ефект.

Рекомендована доза дорослим становить 10 мг. Проміжок між прийомом двох доз повинен складати щонайменше дві години; за 24 години слід приймати не більше 2 доз.

При головному болю, що повторюється протягом наступних 24 годин. Якщо головний біль повертається після усунення першого нападу мігрені, може бути прийнята повторна доза з урахуванням вищих доз.

При відсутності відповіді на лікування. Якщо пацієнт не відповідає на першу дозу, не слід приймати повторну дозу для усунення того самого нападу мігрені. У пацієнтів з відсутньою відповіддю на лікування нападу, найімовірніше, підлягатиме лікуванню наступний напад.

Деяким пацієнтам слід приймати меншу (5 мг) дозу препарату, зокрема:

- пацієнтам, що приймають пропранолол; прийом ризатриптану потрібно відкласти

щонайменше на 2 години після прийому пропранололу;

- пацієнтам з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня;
- пацієнтам з печінковою недостатністю легкого або помірного ступеня.

Між прийомом доз повинен бути проміжок щонайменше 2 години, за період 24 години слід приймати не більше двох доз.

Пацієнти віком від 65 років. Безпека і ефективність застосування ризатриптану у пацієнтів віком від 65 років не були систематично оцінені.

Діти. Безпека і ефективність застосування препарату для лікування дітей не встановлені.

Передозування. Ризатриптан у дозуванні 40 мг (призначений як однократна доза або як дві дози з двогодинним інтервалом між ними) загалом добре переносився у дорослих пацієнтів; запаморочення і сонливість були найбільш частими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням ризатриптану.

При застосуванні дорослим ризатриптану у загальній накопичувальній дозі 80 мг (прийнятій впродовж 4 годин) відмічались блювання, брадикардія, запаморочення (у тому числі транзиторне), непритомність, атріовентрикулярна блокада III ступеня (чутлива до атропіну), інконтиненція та п'ятисекундна систолічна пауза на ЕКГ одразу після болісної венепункції.

Крім того, враховуючи фармакологічні властивості ризатриптану, при передозуванні можливе виникнення гіпертензії або інших більш серйозних серцево-судинних порушень. При підозрі на передозування слід проводити очищення шлунково-кишкового тракту (промивання шлунка із застосуванням активованого вугілля). Слід проводити клінічний та ЕКГ-моніторинг щонайменше протягом 12 годин, навіть при відсутності клінічних симптомів.

Вплив гемо- та перитонеального діалізу на концентрацію ризатриптану в сироватці невідомий.

Побічні реакції. Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна оцінити з наявних даних).

З боку імунної системи: поодинокі – реакції гіперчутливості, анафілаксія/анафілактоїдні реакції.

Психічні розлади: нечасті – дезорієнтація, безсоння, дратівливість.

З боку нервової системи: часті – запаморочення, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження розумової активності, тремор; нечасті – атаксія, вертиго, дисгевзія/порушення смакових відчуттів; поодинокі – синкопе; частота невідома – судоми, серотоніновий синдром.

З боку органів зору: нечасті – нечіткість зору.

З боку серця: часті – пальпітація, тахікардія; нечасті – аритмія, відхилення на ЕКГ; поодинокі – брадикардія; частота невідома – ішемія або інфаркт міокарда (більшість цих побічних ефектів спостерігалися у пацієнтів з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця).

З боку судин: часті – припливи крові; нечасті – гіпертензія; поодинокі – порушення мозкового кровообігу (більшість цих побічних ефектів зустрічалися у пацієнтів зі встановленими факторами ризику ішемічної хвороби серця); частота невідома – периферична ішемія судин.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часті – нудота, сухість у роті, блювання, діарея; нечасті – спрага, диспепсія; частота невідома – ішемічний коліт.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часті – гіперемія, пітливість; нечасті – свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, язика, глотки), висип; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часті – відчуття тяжкості; нечасті – біль у шиї, скутість у різних ділянках, ригідність, м'язова слабкість, біль обличчя, міалгія.

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

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. Таблетки № 1, № 3×1 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.