

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

**РИЗОПТАН
(RIZOPTAN)**

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «13» 02 2019 г. № 179
КЛС № 1 от «11» 01 2019 г.

Общая характеристика.

МНН: ризатриптан.

Лекарственная форма: таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской с одной стороны, белого или почти белого цвета.

Состав лекарственного средства.

действующее вещество: ризатриптан;

1 таблетка содержит: 1 таблетка содержит: ризатриптана 10 мг в виде ризатриптана бензоата 14,53 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат.

Форма выпуска.

Таблетки, по 10 мг.

Код классификации лекарственного средства.

Средства, применяемые при мигрени. Селективные агонисты 5-HT₁-рецепторов серотонина. Ризатриптан. Код АТХ N02C C04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ризатриптан селективно с высокой аффинностью связывается с рецепторами человека 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} и оказывает незначительное влияние или вовсе не имеет влияния или фармакологического действия на 5-HT₂, 5-HT₃; адренергические α₁, α₂ или β; допаминергические D₁, D₂; гистаминовые H₁; мускариновые или бензодиазепиновые рецепторы.

Терапевтическая активность ризатриптана при лечении мигренозной головной боли может быть объяснена его агонистическим влиянием на рецепторы 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} экстрацеребральных интракраниальных кровеносных сосудов, которые, как считается, расширяются во время приступов, и тройничных сенсорных нервов, которые иннервируют их. Активация рецепторов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} может привести к сужению интракраниальных кровеносных сосудов, которые вызывают боль, и ингибирование высвобождения нейрпептида, что приводит к снижению воспаления чувствительных тканей и уменьшению передачи центрального тригеминального болевого сигнала.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

После перорального применения ризатриптан быстро и полностью абсорбируется. Средняя биодоступность таблеток при пероральном приеме составляет примерно 40–45 %, а средние пиковые концентрации в плазме (C_{max}) достигаются приблизительно через 1–1,5 часа (T_{max}). Пероральный прием таблеток ризатриптана во время богатого жиром завтрака

не влиял на степень абсорбции ризатриптана, но абсорбция ризатриптана была задержана примерно на один час.

Влияние пищи: T_{max} задерживается примерно на 1 час, если таблетки принимают в состоянии сытости.

Распределение.

Ризатриптан минимально (14 %) связывается с протеинами плазмы. Объем распределения составляет приблизительно 140 л у мужчин и 110 л у женщин.

Биотрансформация.

Первичный маршрут метаболизма ризатриптана — дезаминирование моноаминоксидазой-A (MAO-A) кислоты, который не является фармакологически активным. Образуется небольшое количество N-монодезметил-ризатриптана, метаболита, активность которого похожа на активность первичного вещества на рецепторы 5-HT_{1B/1D}, но не оказывает значительного влияния на фармакодинамическую активность ризатриптана. Концентрации в плазме N-монодезметил-ризатриптана составляют приблизительно 14 % от концентраций первичного вещества, выводится соединение с такой же скоростью. Другие второстепенные метаболиты включают N-оксид, 6-гидроксисоединение и сульфатный конъюгат 6-гидрокси-метаболита. Ни один из этих второстепенных метаболитов не проявляет фармакологической активности.

Выведение.

После перорального приема дозы выше диапазона доз 2,5–10 мг площадь под кривой увеличивается почти пропорционально. У мужчин и женщин период полураспада ризатриптана в плазме в среднем составляет 2–3 часа. Клиренс ризатриптана в плазме составляет в среднем около 1000–1500 мл/мин у мужчин и около 900–1100 мл/мин у женщин; около 20–30 % этого составляет почечный клиренс. После перорального приема ¹⁴C-меченного ризатриптана приблизительно 80 % радиоактивности выводится с мочой и около 10 % дозы выводится с калом. Это показывает, что метаболиты главным образом выводятся почками.

Согласно пресистемному метаболизму ризатриптана примерно 14 % пероральной дозы выводится с мочой в неизменном виде, тогда как 51 % выводится в виде метаболита индолилуксусной кислоты. Не более 1 % выводится с мочой в виде активного метаболита N-монодезметила.

Если ризатриптан принимать в максимальных дозах, ежедневного накопления препарата в плазме не происходит.

Характеристики у разных пациентов.

Пациенты с приступом мигрени: приступ мигрени не влияет на фармакокинетику ризатриптана.

Пол: у мужчин площадь под кривой ризатриптана (10 мг перорально) была приблизительно на 25 % меньше, чем у женщин, C_{max} — на 11 % меньше, а T_{max} было примерно одинаково. Эта очевидная фармакокинетическая разница не имеет клинической значимости.

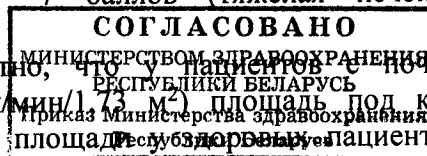
Пациенты пожилого возраста: концентрации ризатриптана в плазме являются аналогичными, как и у молодых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени (тяжесть печеночной недостаточности по Чайлду-Пью — 5–6 баллов): известно, что после перорального применения у пациентов с печеночной недостаточностью концентрации ризатриптана в плазме крови были

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
до метаболита индолилуксусной
кислоты. Образуется небольшое
количество N-монодезметил-ризатриптана,
метаболита, активность которого
похожа на активность первичного
вещества на рецепторы 5-HT_{1B/1D},
но не оказывает значительного
влияния на фармакодинамическую
активность ризатриптана. Концентрации
в плазме N-монодезметил-ризатриптана
составляют приблизительно 14 % от
концентраций первичного вещества,
выводится соединение с такой же
скоростью. Другие второстепенные
метаболиты включают N-оксид,
6-гидроксисоединение и сульфатный
конъюгат 6-гидрокси-метаболита.
Ни один из этих второстепенных
метаболитов не проявляет
фармакологической активности.

похожими на его концентрации у молодых мужчин и женщин, которые принимали участие в исследовании. Значительное увеличение площади под кривой (на 50 %) и C_{max} (на 25 %) наблюдалось у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (тяжесть печеночной недостаточности по Чайлду-Пью – 7 баллов). У пациентов с тяжестью печеночной недостаточности по Чайлду-Пью > 7 баллов (тяжелая печеночная недостаточность) фармакокинетика не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек: известно, что у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–60 мл/мин/1,73 м²) площадь под кривой ризатриптана не имела существенных отличий от площади под кривой у пациентов на гемодиализе (клиренс креатинина < 10 мл/мин/1,73 м²) площадь под кривой ризатриптана была приблизительно на 44 % больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Максимальная концентрация ризатриптана в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью любой степени была такая же, как и у здоровых пациентов.



Показания к применению.

Неотложная терапия фазы головной боли при приступах мигрени, с аурой или без.

Способ применения и дозировка.

Применяют внутрь. Не применять препарат Ризоптан с профилактической целью.

Таблетки следует глотать целиком, запивая жидкостью.

Время абсорбции задерживается примерно на 1 час, если принимать препарат в состоянии сытости.

Рекомендуемая доза – 10 мг.

Повторный прием: следующую дозу можно принять не раньше чем через 2 часа; в течение 24-часового периода можно принять не более двух доз.

- *При повторной головной боли в течение следующих 24 часов:* если после облегчения первичного приступа головная боль возвращается, можно принять еще одну дозу. Необходимо соблюдать вышеуказанные нормы дозирования.

- *При отсутствии эффекта:* эффективность повторной дозы для лечения того же приступа, когда первая доза не имела эффекта, не проверялась во время исследований ризатриптана. Таким образом, если после приема первой дозы у пациента не возникло терапевтического эффекта, нельзя принимать вторую дозу для лечения того же приступа. Исследования ризатриптана показали, что даже если отсутствует терапевтический эффект во время одного приступа, остается вероятность возникновения терапевтического эффекта при следующих приступах.

Некоторым пациентам следует назначать препарат Ризоптан в меньшей дозе (5 мг), особенно таким группам пациентов:

- пациенты, принимающие пропранолол. Принимать ризатриптан следует не ранее чем через 2 часа после приема пропранолола;

- пациенты с легкой и умеренной почечной недостаточностью;

- пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Между приемом двух доз должно пройти не менее 2 часов; в течение 24-часового периода можно принять не более 2 доз.

Пациенты в возрасте от 65 лет.

Эффективность и безопасность приема ризатриптана у пациентов старше 65 лет не были систематически изучены.

Нежелательные реакции.

Наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение, сонливость и слабость/утомляемость. Частоту побочных реакций определено таким образом: очень частые (более 10 %); частые (1–10 %); нечастые (0,1–1 %); единичные (0,01–0,1 %); редкостные (меньше 0,01 %); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: единичные аллергические реакции, анафилаксия/анафилактоидная реакция.

Со стороны психики: частые – бессонница; нечастые – дезориентация, раздражительность.

Со стороны нервной системы: частые – головокружение, сонливость, парестезия, головная боль, гипестезия, снижение умственной активности; нечастые – атаксия, тремор, вертиго, дисгевзия/неприятный привкус, обморок; частота неизвестна – судороги, серотониновый синдром.

Со стороны органов зрения: нечастые – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – сердцебиение, приливы; нечастые – аритмия, тахикардия, изменения на ЭКГ, гипертензия; единичные – нарушение мозгового кровообращения (согласно сообщениям большинство этих побочных реакций возникло у пациентов с факторами риска развития заболевания коронарных артерий), брадикардия; частота неизвестна – ишемия или инфаркт миокарда (согласно сообщениям большинство этих побочных реакций возникло у пациентов с факторами риска развития заболевания коронарных артерий), ишемия периферических сосудов.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частые – дискомфорт в глотке, нечастые – одышка; единичные – свистящее дыхание.

Со стороны пищеварительного тракта: частые – тошнота, сухость во рту, рвота, диарея, диспепсия; нечастые – чувство жажды; частота неизвестна – ишемический колит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые – покраснение; нечастые – зуд, крапивница, ангионевротический отек (например отек лица, языка, отек глотки), сыпь, повышенное потоотделение; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: частые – чувство тяжести; нечастые – боль в шее, ригидность, скованность, мышечная слабость, боль в области лица, миалгия.

Общие расстройства: частые – астения/слабость, боль в животе или груди.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к ризатриптану или любому вспомогательному веществу.

Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или применение в течение двух недель с момента прекращения лечения ингибиторами МАО.

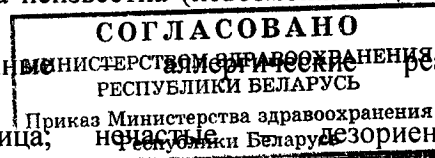
Тяжелая печеночная или тяжелая почечная недостаточность.

Нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Умеренная или тяжелая артериальная гипертензия, а также нелеченная легкая артериальная гипертензия.

Установленная болезнь коронарных артерий, в том числе ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе или зафиксированная бессимптомная ишемия), симптомы ишемической болезни сердца или стенокардии Принцметала.

Заболевание периферических кровеносных сосудов.



Одновременное применение ризатриптана и эрготамина, производных алкалоидов спорыньи (включая метисергид) или других агонистов рецептора 5-HT_{1B/1D}.

Передозировка.

Ризатриптан 40 мг (который принимали в виде одной дозы или двух доз с двухчасовым интервалом между дозами) обычно хорошо переносился; самыми частыми побочными эффектами при приеме препарата были головокружение и сонливость. После передозировки могут возникать гипертензия и другие симптомы сердечно-сосудистые симптомы. Пациентам, в отношении которых есть подозрение на передозировку ризатриптаном, следует проводить очистку пищеварительного тракта (например промывание желудка, а потом прием активированного угля). После этого в течение по крайней мере 12 часов необходимо проводить клинический и электрокардиографический мониторинги, даже если клинические симптомы не наблюдаются.

Влияние гемодиализа и перитонеального диализа на концентрации ризатриптана в сыворотке неизвестно.

Меры предосторожности.

Ризатриптан нельзя применять для профилактики.

Влияние пищи: при одновременном приеме с пищей абсорбция ризатриптана задерживается приблизительно на 1 час. Поэтому начало действия препарата может быть задержано, если принимать его в состоянии сытости (см. также раздел «Фармакологические свойства»).

Ризатриптан следует назначать только тем пациентам, у которых был установлен четкий диагноз – мигрень. Ризатриптан не следует назначать пациентам с базилярной или гемиплегической мигренью.

Ризатриптан не следует применять для лечения атипичной головной боли, т. е. такой, которая может быть связана с потенциально серьезными заболеваниями (например инсульт, разорванная аневризма), при которых сужение цереброваскулярных сосудов может быть опасным.

Прием ризатриптана может быть связан с транзиторными симптомами, в том числе такими, как боль в груди и скованность, которая может быть интенсивной и охватывать горло. Если такие симптомы вызывают подозрение на ишемическую болезнь сердца, прием препарата необходимо прекратить и провести соответствующее обследование.

Как и другие агонисты рецепторов 5-HT_{1B/1D}, ризатриптан нельзя назначать без предварительного обследования пациентам, у которых вероятна болезнь сердца, и пациентам с угрозой возникновения заболевания коронарных сосудов (например пациентам с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, курильщикам или тем, кто принимает заместительную никотиновую терапию; мужчинам старше 40 лет, женщинам в период постменопаузы, пациентам с межжелудочковой блокадой и тем, у кого в семейном анамнезе серьезные случаи заболеваний коронарных сосудов). Кардиологическое обследование может не выявить всех пациентов с заболеваниями сердца, и в очень редких случаях при приеме агонистов рецепторов 5-HT₁ серьезные сердечные осложнения наблюдались у пациентов без существующих сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с диагностированным коронарным атеросклерозом ризатриптан назначать нельзя (см. раздел «Противопоказания»).

Агонисты рецептора 5-HT_{1B/1D} ассоциированы с коронарораспазмом. В некоторых случаях при применении агонистов рецептора 5-HT_{1B/1D} сообщалось о развитии ишемии или инфаркте миокарда.

Другие агонисты рецептора 5-HT_{1B/1D} (например суматриптан) нельзя назначать одновременно с ризатриптаном.

Рекомендуется подождать по крайней мере шесть часов после приема ризатриптана, прежде чем принимать препараты эрготаминов (например эрготамин, дигидроэрготамин или метисергид). Прежде чем принять ризатриптан, необходимо убедиться, что после последнего приема препаратов, содержащих эрготамин, прошло не менее 24 часов.

После одновременного применения триптанов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина сообщалось о серотониновом синдроме (в том числе измененный психический статус, расстройство вегетативной нервной системы и нейромышечные нарушения). Эти реакции могут быть серьезными. Если одновременное назначение ризатриптана и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина отвечает клиническим показаниям, рекомендуется проводить соответствующее наблюдение за состоянием пациента, особенно в начале лечения, в период увеличения доз или при добавлении еще одного серотонинергического средства. Нежелательные эффекты чаще возникают во время одновременного применения триптанов (агонистов 5-HT_{1B/1D}) и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).

У пациентов, принимающих триптаны, к которым относится и ризатриптан, может возникать отек Квинке (например отек лица, языка и гортани). Если возникает ангионевротический отек языка или глотки, пациента необходимо взять под медицинское наблюдение до исчезновения симптомов. Лечение триптанами следует немедленно прекратить и заменить препаратом, который принадлежит к другому классу лекарственных средств.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны его принимать.

При назначении ризатриптана пациентам, которые принимают субстраты CYP2D6, необходимо принимать во внимание их потенциальное взаимодействие.

Головная боль, вызванная чрезмерным употреблением препарата.

Длительное применение любого болеутоляющего препарата от головной боли может усиливать головную боль. Если возникает такая ситуация (или есть подозрения на это), необходимо проконсультироваться с врачом и прекратить лечение. Головную боль, вызванную чрезмерным употреблением препарата, можно подозревать у пациентов, у которых часто или ежедневно возникает головная боль, несмотря на регулярный прием препаратов от головной боли.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Репродуктивная функция.

Влияние на репродуктивную функцию человека не изучалось. Известно, что исследования на животных показали минимальное влияние на репродуктивную функцию при концентрациях в плазме крови, которые намного превышали терапевтические концентрации для людей (больше чем в 500 раз).

Применение во время беременности.

Безопасность применения ризатриптана для беременных женщин не установлена. Известно, что исследования на животных, в которых принимали во внимание развитие эмбриона/плода или ход беременности, роды и послеродовое развитие, не показали вредного воздействия при уровне дозирования, который превышает уровни терапевтического дозирования для человека.

Так как исследования репродуктивной функции и внутриутробного развития животных не всегда прогнозируют реакцию организма человека, ризатриптан во время беременности следует назначать только в случаях крайней необходимости.

Применение во время лактации.

Сообщалось, что при исследованиях на животных ризатриптан в больших количествах выделяется с молоком. Кратковременное, едва заметное снижение массы тела у потомства, которое кормится молоком матери, наблюдалось только тогда, когда системное воздействие на организм матери намного превышало максимальный уровень воздействия для людей. Относительно людей данные отсутствуют.

Таким образом, женщинам, которые кормят грудью, следует назначать ризатриптан с осторожностью. Следует минимизировать влияние на младенца путем отказа от кормления грудью в течение 24 часов после приема препарата.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

У некоторых пациентов мигрень или прием ризатриптан может вызвать сонливость. Сообщалось также о том, что у некоторых пациентов, которые принимали ризатриптан, возникало головокружение. Поэтому во время приступов мигрени и после приема ризатриптана пациентам следует оценивать свою способность выполнять сложные задачи.

Дети (в возрасте до 18 лет).

Эффективность и безопасность применения ризатриптана детям (в возрасте до 18 лет) не были установлены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Эрготамин, производные алкалоидов спорыньи (в том числе метисергид), другие агонисты рецепторов 5-HT_{1B/1D}: из-за аддитивного эффекта одновременное применение ризатриптана и эрготамина, производных алкалоидов спорыньи (в том числе метисергида) или других агонистов рецепторов 5-HT_{1B/1D} (например суматриптана, золмитриптана, наратриптана) повышает риск вазоконстрикции коронарной артерии и гипертензивного действия. Такая комбинация противопоказана (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы моноаминоксидазы: ризатриптан в основном метаболизируется с помощью подтипа А моноаминоксидазы (МАО-А). Концентрация в плазме крови ризатриптана и его активного N-монодезметил-метаболита возрастает путем одновременного применения селективного обратного действующего ингибитора моноаминоксидазы А. При применении неселективных обратных действующих ингибиторов моноаминоксидазы (например линезолида) ожидается похожий или больший эффект. Из-за риска возникновения коронарораспазма и артериальной гипертензии назначение ризатриптана пациентам, которые принимают ингибиторы моноаминоксидазы, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Бета-блокаторы: концентрации ризатриптана в плазме крови могут расти из-за одновременного приема пропранолола. Это увеличение, наиболее вероятно, вызвано взаимодействием первичного метаболизма двух препаратов, поскольку MAO-A играет определенную роль в метаболизме как ризатриптана, так и пропранолола. Такое взаимодействие приводит к среднему увеличению площади под кривой и C_{max} до 70–80 %. Пациентам, принимающим пропранолол, надо применять ризатриптан в дозе 5 мг (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Лекарственные средства надолол и метапролол не изменяют концентрации ризатриптана в плазме крови.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина и серотониновый синдром: поступали сообщения о пациентах с симптомами похожими на серотониновый синдром (в том числе измененный психический статус, расстройство вегетативной нервной системы и нейромышечные нарушения), которые возникали после применения ингибиторов обратного захвата серотонина/ингибиторов обратного захвата норадреналина, серотонина и триптанов (см. раздел «Меры предосторожности»).

Исследования *in vitro* показывают, что ризатриптан ингибирует цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Клинических данных относительно их взаимодействия нет. Назначая ризатриптан пациентам, которые принимают субстраты CYP2D6, следует учитывать их потенциальное взаимодействие.

Условия хранения и срок годности.

Срок годности - 2 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги, при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска.

По рецепту.

Упаковка.

По 3 таблетки в блистере из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку из картона.

Информация о производителе.

ООО «Фарма Старт».

Украина, 03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.

С О Ф И Т Р И П Т А Н
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь