

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
РІЗАМІГРЕН
(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 мігрені. Селективні агоністи 5HT₁-рецепторів серотоніну. Ризатриптан. Код АТХ N02C C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ризатриптан селективно з високою афінністю зв'язується із 5HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторами людини та виявляє незначний або зовсім не виявляє фармакологічний ефект з 5HT₂-, 5-HT₃-, адренергічними альфа₁, альфа₂ або бета, дофаміновими D₁, D₂, H₁-гістаміновими, мускариновими або бензодіазепіновими рецепторами.

Терапевтичний ефект ризатриптану в лікуванні мігренозного 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 мігренозного 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 фонофобію, обумовлені мігренозними нападами. Препарат ефективний у лікуванні менструальної мігрені, тобто мігрені, 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 ^{14}C , 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 мігрені з аурою або без аури.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ризатриптану або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасний прийом інгібіторів моноаміноксидази (МАО) або прийом протягом двох тижнів після припинення терапії інгібіторами МАО. Тяжка печінкова або тяжка ниркова недостатність. Минущі 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 безбольова ішемія міокарда); симптоми, характерні для ішемічної хвороби серця; стенокардія Принцметала.

Захворювання периферичних судин. Одночасне застосування ерготаміну, його похідних (включаючи метисергід) або інших агоністів $5\text{-HT}_{1B/1D}$ -рецепторів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ерготамін, його похідні (включаючи метисергід), інші агоністи $5\text{-HT}_{1B/1D}$ -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 моноаміноксидази. Ризатриптан метаболізується переважно моноаміноксидазою підтипу “А” (МАО-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 Різамігрени 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. 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 2D6 (CYP 2D6) *in vitro*. Потрібно враховувати потенційні взаємодії при призначенні ризатриптану пацієнтам, які приймають *препарати, що метаболізуються CYP 2D6*.

Особливості застосування.

Різамігрени слід призначати лише пацієнтам з чітко встановленим діагнозом мігрені. Різамігрени не слід призначати пацієнтам з базиллярною або геміплегічною мігренню.

Різамігрени 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 минушими 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 Різамігрену 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. Різамігрен 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 Різамігреном 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.

Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного стану, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) спостерігався при одночасному прийомі з триптанами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. Ці реакції можуть бути серйозними. Якщо одночасне лікування ризатриптаном та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну 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 його не слід приймати пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною недостатністю.

Потрібно враховувати потенційну взаємодію при призначенні Різамігрену 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.

Безпека Різамігрену у період вагітності не встановлена. Різамігрен слід застосовувати вагітним тільки у разі нагальної потреби.

Ризатриптан слід з обережністю призначати жінкам, що годують груддю. Щоб мінімізувати вплив на дитину, годування груддю слід проводити через 24 години після прийому Різамігрену.

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 Різамігрену.

Спосіб застосування та дози.

Різамігренне 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 Різамігрену, 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 Різамігрену для лікування дітей не встановлені.

Передозування.

Враховуючи фармакологічні властивості ризатриптану, при передозуванні можливе виникнення гіпертензії або інших серйозних серцево-судинних порушень. При підозрі на передозування слід проводити очищення шлунково-кишкового тракту (промивання шлунка із застосуванням активованого вугілля). Слід проводити клінічний та електрокардіографічний 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 часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($\leq 1/10000$), з невизначеною частотою (частоту не можна оцінити з наявних даних).

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

Психічні розлади: нечасто: дезорієнтація, безсоння, дратівливість

З боку нервової системи: часто: запаморочення, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження розумової активності, тремор;

нечасто: атаксія, вертиго, дисгевзія/порушення смакових відчуттів;

поодинокі: синкопе;

з невизначеною частотою: судоми, серотоніновий синдром.

З боку органів зору: нечасто: нечіткість зору

З боку серця: часто: пальпітація, тахікардія;

нечасто: аритмія, відхилення на ЕКГ;

поодинокі: брадикардія;

з невизначеною частотою: ішемія або інфаркт міокарда (більшість цих побічних ефектів спостерігалися у пацієнтів з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця)

З боку судин: часто: припливи крові;

нечасто: гіпертензія;

поодинокі: порушення мозкового кровообігу (більшість цих побічних ефектів зустрічалися у пацієнтів зі встановленими факторами ризику ішемічної хвороби серця);
з невизначеною частотою: периферична ішемія судин
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: дискомфорт у глотці, задишка;
поодинокі: хрипи
З боку шлунково-кишкового тракту: часто: нудота, сухість у роті, блювання, діарея;
нечасто: спрага, диспепсія;
з невизначеною частотою: ішемічний коліт
З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто: гіперемія, пітливість;
нечасто: свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, язика, глотки), висип;
з невизначеною частотою: токсичний епідермальний некроліз.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: відчуття тяжкості;
нечасто: біль у шийі, скутість у різних ділянках, ригідність, м'язова слабкість, біль обличчя, міалгія.
Загальні розлади: часто: астенія/втома, біль в животі або грудях.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. По 1 або по 3 таблетки у блістері; 1 блістер з 1 таблеткою або 1 блістер з 3 таблетками у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, м. Харків, вул. Шевченка, 22.