

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
РИЗАТРИПТАН-ФАРМАТЕН
(RIZATRIPTAN- PHARMATHEN)

Склад:

діюча речовина: ризатриптан;

1 таблетка, що диспергується у ротовій порожнині, містить 5 мг або 10 мг ризатриптану (у вигляді ризатриптану бензоату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, аспартам (Е 951), м'ятний порошок, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки з фаскою (та з рискою з одного боку для дозування 10 мг).

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються для лікування мігрені. Селективні агоністи 5HT₁-рецепторів серотоніну. Ризатриптан.

Код АТХ N02C C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ризатриптан - це селективний агоніст серотонінових 5-HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторів людини, який не впливає або незначно впливає на активність інших рецепторів.

Терапевтична активність ризатриптану при лікуванні мігрені може бути пов'язана з його агоністичним ефектом стосовно рецепторів 5-HT_{1B} та 5-HT_{1D}, розташованих на екстрацеребральних внутрішньочерепних кровоносних судинах, які розширюються під час нападу, та на трійчастих сенсорних нервах, що призводить до їхньої іннервації. Активація цих 5-HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторів може призводити до звуження внутрішньочерепних судин, що беруть участь у розвитку болю, та інгібування вивільнення нейропептидів, що призводить до зменшення запалення у чутливих тканинах та зменшення центральної передачі больового сигналу трійчастим нервом.

Застосування таблеток ризатриптану, що диспергуються у ротовій порожнині, дає змогу пацієнтам купірувати напади мігрені без запивання препарату рідиною. Це дає можливість пацієнтам прийняти препарат раніше, наприклад в ситуації, коли поряд немає води, і запобігти можливому погіршенню шлунково-кишкових симптомів, спричиненому ковтанням рідини.

Фармакокінетика. Ризатриптан швидко і повністю абсорбується після перорального прийому.

Середня оральна біодоступність таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, становить приблизно 40-45 %, а середні максимальні концентрації у плазмі (C_{max}) досягаються приблизно через 1,6-2,5 години (T_{max}). Час до досягнення максимальної концентрації у плазмі після прийому ризатриптану у вигляді таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, збільшується на 30-60 хвилин порівняно з таким при прийомі звичайних таблеток.

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

Первинний шлях метаболізму ризатриптану, який опосередкований окисним дезамінуванням за участю моноаміноксидази-А (МАО-А), призводить до утворення фармакологічно неактивного метаболіту – похідного індолоцтової кислоти. N-монодезметильоване похідне ризатриптану – метаболіт, активність якого стосовно рецепторів 5-HT_{1B/1D} подібна до активності вихідної сполуки, – утворюється у меншій

кількості, але він суттєво не впливає на фармакодинамічну активність ризатриптану. Концентрація N-монодезметильованого похідного ризатриптану у плазмі становить приблизно 14 % концентрації вихідної сполуки, а виведення цього метаболіту відбувається з подібною швидкістю. Інші незначні метаболіти не виявляють фармацевтичної активності.

Після перорального прийому значення AUC збільшуються майже пропорційно зі збільшенням дози у діапазоні доз 2,5-10 мг. Період напіввиведення ризатриптану з плазми в середньому становить 2-3 години. Плазматичний кліренс ризатриптану в середньому становить 1000-1500 мл/хв у чоловіків та приблизно 900-1100 мл/хв у жінок; приблизно 20-30 % цього значення відповідає нирковому кліренсу.

Узгоджуючись з механізмом передсистемного метаболізму, приблизно 14 % оральної дози ризатриптану виводиться із сечею у незміненому вигляді, тоді як 51 % виводиться у вигляді метаболіту індолоцтової кислоти. Не більше 1 % дози виводиться із сечею у вигляді активного N-монодезметильованого похідного. Якщо ризатриптан приймати у максимальних рекомендованих дозах, щоденної кумуляції препарату у плазмі не відбувається.

Пацієнти літнього віку. Концентрації ризатриптану в плазмі, які спостерігались після прийому таблеток у пацієнтів літнього віку (віковий діапазон від 65 до 77 років), були подібними до тих, що спостерігались у дорослих молодого віку.

Пацієнти з ураженням печінкової функції (індекс Чайлда-П'ю 5-6). Після перорального прийому таблеток пацієнтами з ураженням печінкової функції, спричиненим алкогольним цирозом печінки легкого ступеня, концентрації ризатриптану в плазмі були подібними до концентрацій, що спостерігаються у молодих чоловіків та жінок. Значне збільшення значень AUC (50 %) та C_{\max} (25 %) спостерігалось у пацієнтів з помірним ураженням печінкової функції (індекс Чайлда-П'ю 7). Фармакокінетичні параметри препарату у пацієнтів з тяжким ураженням печінкової функції (індекс Чайлда-П'ю > 7) не вивчались.

Пацієнти з ураженням ниркової функції. У пацієнтів з ураженням ниркової функції (кліренс креатиніну 1060 мл/хв/1,73 м²) значення AUC після прийому таблеток ризатриптану значно не відрізнялося від значень, одержаних у здорових добровольців. У пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 10 мл/хв/1,73 м²), значення AUC для ризатриптану було приблизно на 44 % більше, ніж у пацієнтів з нормальною нирковою функцією. Максимальна концентрація ризатриптану у плазмі пацієнтів з усіма ступенями ураження нирок була подібною до максимальної концентрації у здорових добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Невідкладне лікування фази головного болю при нападах мігрені, з аурую або без.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ризатриптану або до будь-яких допоміжних речовин препарату;
- одночасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (MAO) або застосування протягом двох тижнів після припинення терапії із застосуванням інгібіторів MAO;
- тяжка печінкова або ниркова недостатність;
- попередні гострі розлади мозкового кровообігу або транзиторні церебральні ішемічні напади;
- помірно тяжка або тяжка артеріальна гіпертензія або легка артеріальна гіпертензія за відсутності лікування;
- встановлений коронарний атеросклероз, включаючи ішемічну хворобу серця (стенокардія, інфаркт міокарда в анамнезі або задокументована безсимптомна ішемія), ознаки та симптоми ішемічної хвороби серця, стенокардія Принцметала;
- оклюзивні захворювання периферичних артерій;
- одночасне застосування з ерготаміном, похідними алкалоїдів ріжків (включаючи метисергід) або з іншими агоністами рецепторів 5-HT_{1B/1D}.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через синергічну дію одночасне застосування ризатриптану з ерготаміном, похідними алкалоїдів ріжків (включаючи метисергід), іншими агоністами рецепторів 5HT_{1B/1D} (такими як суматриптан, золмітриптан, наратриптан) збільшує ризик розвитку коронароспазму та гіпертензивної дії. Тому застосування такої комбінації протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ризатриптан метаболізується головним чином за участю моноаміноксидази підтипу А (МАО-А). При одночасному застосуванні із селективним оборотним інгібітором МАО-А концентрації ризатриптану та його активного N-монодезметильованого метаболіту у плазмі зростають. Подібний або навіть більший ефект очікується при застосуванні неселективних оборотних (наприклад лінезолід) та необоротних інгібіторів МАО. Через ризик розвитку коронароспазму та епізодів артеріальної гіпертензії пацієнтам, що застосовують інгібітори МАО, протипоказаний прийом ризатриптану (див. розділ «Протипоказання»). Концентрації ризатриптану в плазмі можуть зростати при одночасному застосуванні з пропранололом. Найімовірніше, що це зростання зумовлено передсистемною метаболічною взаємодією між двома активними речовинами, оскільки МАО підтипу А бере участь у метаболізмі як ризатриптану, так і пропранололу. Ця взаємодія призводить до зростання AUC та C_{max} у середньому на 70-80 %. Пацієнтам, що приймають пропранолол, препарат Ризатриптан-Фарматен слід застосовувати у дозі 5 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У ході досліджень лікарських взаємодій надолол та метопролол не впливали на концентрації ризатриптану у плазмі.

Існують повідомлення про пацієнтів із симптомами, подібними до серотонінового синдрому (включаючи змінений психічний стан, розлади вегетативної нервової системи та нервово-м'язові розлади), що з'явилися після застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI) та триптанів (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження *in vitro* показали, що ризатриптан інгібує ізофермент 2D6 системи цитохрому P450 (CYP 2D6), але клінічні дані щодо таких взаємодій відсутні. Можливість таких взаємодій слід враховувати при призначенні ризатриптану пацієнтам, що застосовують субстрати 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 можна застосовувати для лікування атипового головного болю, тобто головного болю, який може бути пов'язаний з потенційно серйозними медичними станами (наприклад гострими розладами мозкового кровообігу, розривом аневризми), при яких звуження судин головного мозку може бути шкідливим.

Ризатриптан може спричиняти транзиторні симптоми, такі як біль та відчуття стиснення у грудній клітці, які можуть набувати інтенсивного характеру і поширюватися на гортань. Якщо такі симптоми дають змогу припустити наявність ішемічної хвороби серця, препарат застосовувати надалі не можна, а слід провести відповідне обстеження.

Як і для інших агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D}, ризатриптан не слід призначати без попереднього обстеження пацієнтам з підозрою на недиагностовані захворювання серця або пацієнтам з ризиком розвитку коронарного атеросклерозу (наприклад пацієнтам з артеріальною гіпертензією, діабетом, курцям або тим, що проводять нікотинозамісну терапію, чоловікам віком понад 40 років, жінкам у період після настання менопаузи, пацієнтам з блокадою ніжки пучка Гіса та з випадками серйозних захворювань коронарних артерій у сім'ї). Кардіологічне обстеження може не виявити усіх пацієнтів із захворюваннями серця, і у дуже поодиноких випадках при прийомі агоністів рецепторів 5HT₁ серйозні серцеві ускладнення спостерігалися у пацієнтів без існуючих серцево-судинних захворювань. Пацієнтам з діагностованим коронарним атеросклерозом ризатриптан призначати не можна (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування агоністів рецепторів 5-HT_{1B/1D} пов'язане з розвитком коронароспазму. У поодиноких випадках при застосуванні агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D}, включаючи ризатриптан, повідомлялося про розвиток ішемії або інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

З ризатриптаном не слід одночасно застосовувати інші агоністи рецепторів5-HT_{1B/1D} (наприклад суматриптан).

Рекомендується зачекати щонайменше 6 годин після прийому ризатриптану перед застосуванням лікарських засобів ерготамінового типу (таких як ерготамін, дигідроерготамін або метисергід). Перед прийомом ризатриптану слід зачекати щонайменше 24 години після застосування препаратів, що містять ерготамін. Хоча у ході досліджень клінічної фармакології, в яких брали участь 16 здорових чоловіків-добровольців, що застосовували ризатриптан та парентеральний препарат ерготаміну, додатковий вазоспастичний ефект не спостерігався, такий додатковий ефект теоретично можливий (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому (включаючи змінений психічний стан, розлади вегетативної нервової системи та нервово-м'язові розлади) після одночасного лікування триптанами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI) або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI). Такі реакції можуть набувати серйозного характеру. Якщо одночасне застосування ризатриптану та SSRI або SNRI клінічно виправдано, рекомендується проводити відповідний нагляд за пацієнтами, зокрема на початку лікування, під час збільшення дози або при додаванні іншого серотонінергічного препарату.

При одночасному застосуванні триптанів (агоністів рецепторів 5HT_{1B/1D}) та рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), побічні реакції можуть спостерігатися частіше.

У пацієнтів, що застосовують препарати триптанів, у т.ч. ризатриптан, може розвинутися ангіоневротичний набряк (наприклад набряк обличчя, язика та гортані). У разі набряку язика або гортані пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом до зникнення симптомів. Лікування триптанами слід негайно припинити та замінити препарат на інший, що належить до іншого класу діючих речовин.

Слід враховувати потенційну можливість лікарських взаємодій при призначенні ризатриптану пацієнтам, що приймають субстрати ізоферменту CYP 2D6.

Тривале застосування будь-яких знеболювальних засобів для лікування головного болю може спровокувати його загострення. При підозрі або появі головного болю, спровокованого надмірним вживанням лікарських засобів (абузусний головний біль (АГБ)), слід припинити лікування та звернутися до лікаря. Слід враховувати можливість діагнозу АГБ у пацієнтів з частим або щоденним головним болем, який з'являється незважаючи (або через) регулярний прийом лікарських засобів для лікування головного болю.

Таблетки Ризатриптан-Фарматен, що диспергуються у ротовій порожнині, містять аспартам – джерело фенілаланіну. Фенілаланін може бути шкідливим для хворих на фенілкетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпека застосування ризатриптану у період вагітності не була встановлена. У період вагітності ризатриптан слід застосовувати лише у разі нагальної потреби.

Лактація. Дані щодо проникнення ризатриптану у грудне молоко людини відсутні, тому жінкам, що годують груддю, препарат слід призначати з обережністю. Слід мінімізувати дію препарату на немовля за рахунок відмови від годування груддю впродовж 24 годин після застосування препарату.

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

Мігрень або лікування ризатриптаном можуть спричиняти сонливість у деяких пацієнтів. У деяких пацієнтів при застосуванні ризатриптану також повідомлялося про випадки запаморочення. Отже, під час нападів мігрені та після застосування ризатриптану пацієнтам слід оцінити їхню здатність виконувати складні завдання.

Спосіб застосування та дози.

Загальні вказівки

Рекомендована доза препарату для дорослих становить 10 мг.

Препарат Ризатриптан-Фарматен не слід застосовувати з профілактичною метою.

Повторний прийом дози

При прийомі повторної дози слід витримувати щонайменше 2-годинний інтервал; протягом будь-якого 24-годинного періоду можна приймати не більше 2 доз препарату

- Якщо впродовж 24 годин відбувся рецидив головного болю: якщо головний біль з'явився знову після купірування першого нападу, можна прийняти одну додаткову дозу. Слід дотримуватися наведених вище обмежень у дозуванні.
- За відсутності відповіді: ефективність прийому повторної дози для лікування одного нападу при неефективності першої дози у контрольованих дослідженнях не вивчалась. Отже, за відсутності відповіді на прийом першої дози не слід приймати другу дозу препарату для лікування того ж самого нападу.

Клінічні дослідження показали, що за відсутності відповіді на лікування нападу пацієнти можуть відреагувати на лікування наступних нападів мігрені.

Деяким пацієнтам слід застосовувати нижчу дозу ризатриптану 5 мг, зокрема, якщо:

- пацієнти приймають препарати пропранололу. Прийом ризатриптану повинен відбуватися з інтервалом щонайменше 2 години після прийому пропранололу;
- пацієнти страждають на ниркову недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості;
- пацієнти страждають на печінкову недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості.

Дози слід приймати щонайменше з 2-годинним інтервалом; протягом будь-якого 24-годинного періоду можна приймати не більше 2 доз препарату.

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів віком понад 65 років ефективність та безпека застосування ризатриптану систематично не оцінювалась.

Інструкції щодо прийому дози

- Відкрийте блистер сухими руками.
- Візьміть цілу таблетку та покладіть її на язика, де вона розчиниться і її можна буде проковтнути зі слиною.
- Препарат не потрібно запивати рідиною. Таблетки з дозуванням 10 мг не призначені для поділу.
- Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, можна застосовувати у ситуаціях, коли відсутня рідина для запивання, або з метою запобігання розвитку нудоти та блювання, які можуть супроводжувати ковтання таблеток з рідиною.

Діти.

Застосування таблеток Ризатриптан-Фарматен, що диспергуються у ротовій порожнині, пацієнтам віком до 18 років не рекомендується. Ефективність та безпека застосування препарату для пацієнтів педіатричної групи не вивчались.

Передозування.

Понад 300 пацієнтів приймали ризатриптан у дозі 40 мг (або разово, або у вигляді двох доз з 2-годинним інтервалом між прийомами); при такому прийомі найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням препарату, були запаморочення та сонливість.

Крім того, виходячи з фармакологічних властивостей ризатриптану, після передозування можуть спостерігатися артеріальна гіпертензія або інші більш серйозні серцево-судинні симптоми. У пацієнтів з підозрою на передозування препарату слід розглянути доцільність очищення шлунково-кишкового тракту (наприклад промивання шлунка з подальшим прийомом активованого вугілля). Клінічний та електрокардіографічний моніторинг слід продовжувати щонайменше протягом 12 годин, навіть за відсутності клінічних симптомів передозування.

Вплив гемо- або перитонеального діалізу на сироваткові концентрації ризатриптану невідомий.

Побічні реакції.

Препарати ризатриптану (у вигляді таблеток та таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині) оцінювалися у ході контрольованих клінічних досліджень тривалістю до одного року, у яких брали участь понад 3600 пацієнтів. Найпоширенішими побічними реакціями, встановленими під час клінічних досліджень, були запаморочення, сонливість та астенія/слабкість. Під час клінічних досліджень та/або при проведенні післяреєстраційного нагляду повідомлялося про побічні реакції, які зазначено нижче за класами систем органів.

Розлади з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

Психічні розлади: дезорієнтація, безсоння, знервованість.

Розлади з боку нервової системи: запаморочення, сонливість, парестезія, головний біль, гіпестезія, зниження чіткості мислення, тремор, атаксія, вертиго, непритомність, розлади смаку, серотоніновий синдром, судоми.

Розлади з боку органа зору: затуманення зору.

Серцеві розлади: посилене серцебиття, тахікардія ішемія або інфаркт міокарда, гострі розлади мозкового кровообігу. Більшість з цих побічних реакцій спостерігалась у пацієнтів, що мають фактори ризику розвитку коронарного атеросклерозу.

Судинні розлади: припливи, артеріальна гіпертензія, ішемія периферичних судин.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади: глотковий дискомфорт, задишка, свистяче дихання

Шлунково-кишкові розлади: нудота, сухість у роті, блювання, діарея, відчуття спраги, диспепсія.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: гіперемія, потіння, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (наприклад набряк обличчя, язика, гортані), висипання, токсичний епідермальний некроліз (щодо ангіоневротичного набряку див. також розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку м'язово-скелетної системи та сполучних тканин: відчуття тяжкості, біль у шиї, відчуття напруги, скутість, м'язова слабкість, біль у обличчі.

Загальні розлади та реакції у місці введення: астенія/слабкість, біль у черевній порожнині або грудній клітці.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2 або 3 таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, у блистері поліаміду/алюмінію /ПВХ та алюмінію По 1 блистеру (що містить 2 або 3 таблетки) або по 2 блистери (що містить 3 таблетки) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. Фарматен С.А. / PharmathenS.A.

або

Фарматен Інтернешнл С.А. / Pharmathen International S.A.

Місцезнаходження та адреса місця провадження їх діяльності.

Дервенакіон 6, Палліні Аттика 15351, Греція/ Dervenakion6, PalliniAttiki15351, Greece
або

Індастріал Парк Сапес, Префектура Родопі, блок № 5, Родопі 69300, Греція /
Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block № 5, Rodopi 69300, Greece.