

# РИТАЗУМ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и мерной техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве Здравоохранения Российской Федерации  
№13 от 17.07.2019 г.

Торговое название препарата: Ритазум

Действующее вещество (МНН): ризатроптан

Лекарственная форма: таблетки, диспергируемые в полости рта

### Состав:

Одна таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит:  
**активное вещество:** ризатроптан бензоат 14,53 мг (эквивалентно ризатроптану 10,00 мг)  
**спомогательные вещества:** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая E460а, кальция силикат, кросповидон, аспартам (E951), ароматизатор мяты перечной, кремний коллоидный безводный, магния стеарат.

**Описание:** круглые, плоские таблетки, белого или почти белого цвета с фаской.

**Фармакотерапевтическая группа:** противомигренозные препараты (селективный агонист серотониновых 5-HT1-рецепторов).

**Код ATХ:** N02CC04

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

**Механизм действия:** ризатроптан селективно с высокой аффинностью связывается с 5-HT1B- и 5-HT1D-рецепторами человека, оказывает незначительный или совсем не оказывает фармакологический эффект с 5-HT2-, 5-HT3-, адренергическими альфа2- или бета-, дофаминовыми D1, D2, H1-гистаминовыми, мускариновыми или бензодиазепиновыми рецепторами.

Терапевтический эффект ризатроптана в лечении мигренозной головной боли может быть обусловлен его эффектом агониста 5-HT1B- и 5-HT1D-рецепторов, находящихся на экстрацеребральных внутрисерпенных сосудах, которые расширяются вовремя мигренозного приступа, и на тройничном нерве, который иннервирует их. Активация данных 5-HT1B- и 5-HT1D-рецепторов может привести к сужению внутрисерпенных кровеносных сосудов, которые вызывают боль, и к ингибированию высвобождения нейропептида, которое приводит к уменьшению воспаления в чувствительных тканях и ослаблению передачи болевого импульса центральным тройничным нервом.

Препарат ритазум снижает функциональную недееспособность и устраняет тошноту, светобоязнь и фонофобию, обусловленные приступами мигрени. Ритазум эффективен в лечении менструальной мигрени, то есть мигрени, которая возникает в течение 3 дней до и после начала менструации.

#### Фармакокинетика

**В吸收ование:** ризатроптан быстро и полностью всасывается после перорального приема. Средняя биодоступность составляет примерно 40-45%, средняя пиковая концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается через 1-1,5 часа ( $T_{max}$ ). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после приема ризатроптана в таблетках, диспергируемых в полости рта составляет 30-60 минут в сравнение с приемом обычных таблеток.

**Влияние пищи:** прием ризатроптана вместе с пищей задерживает время наступления эффекта от препарата ( $T_{max}$ ) приблизительно на 1 час.

**Распределение:** связывания ризатроптана с белками плазмы крови минимально (14%). Объем распределения составляет примерно 140 литров у мужчин и 110 литров у женщин.

**Биотрансформация:** основной метаболизм ризатроптана осуществляется путем окислительного дезаминирования моноаминооксидазой-А (MAO-А) до метаболита - индолуксусной кислоты, которая не обладает фармакологической активностью. Метаболит N-монодесметилризатроптана, активен по отношению к рецепторам 5-HT1B/1D, подобно исходному соединению, образуется в небольшом количестве и не обуславливает в значительной степени фармакодинамическую активность ризатроптана. Плазменная концентрация N-монодесметилризатроптана составляет примерно 14 % от исходного соединения. Другие метаболиты, образующиеся в незначительном количестве, включают N-оксид, 6-гидроксипроизводное и сульфатный коньюгат 6-гидрокситетаболита. Ни один из этих метаболитов не является фармакологически активным. После перорального приема ризатроптана, меченного углеродом 14C, на него приходится примерно 17 % радиоактивных соединений в циркулирующей плазме.

**Выведение:** при пероральном приеме, AUC увеличивается почти пропорционально дозе в диапазоне доз 2,5-10 мг. Период полувыведения ризатроптана у мужчин и женщин составляет в среднем 2-3 часа. Плазменный клиренс ризатроптана составляет около 1000-1500 мл/мин у мужчин и 900-1100 мл/мин у женщин; около 20-30% этого приходится на почечный клиренс.

После перорального приема ризатроптана, меченного углеродом 14C, около 80 % радиоактивного меченого вещества выводилось с мочой и около 10% дозы через кишечник. Это указывает на то, что метаболиты выводятся в основном почками. Учитывая пресистемный метаболизм, примерно 14% перорально принятой дозы, выводится с мочой в виде неизмененного ризатроптана, тогда как 51% составляют метаболиты индолуксусной кислоты. Не более 1% выводится с мочой в виде N-монодесметил-метаболита. При приеме ризатроптана при максимальном режиме дозирования, накопления его в плазме не происходит.

**Пациенты с приступом мигрени:** приступ мигрени не влияет на фармакокинетику ризатроптана.

**Пол:** AUC ризатроптана (10 мг перорально) у мужчин на 25% ниже, чем у женщин. Стах на 11% ниже, а Tmax достигалось примерно в одно и то же время. Эти различия фармакокинетики не являются клинически значимыми.

**Пациенты пожилого возраста:** концентрации ризатроптана в плазме крови после приема таблеток пациентами пожилого возраста (возрастной диапазон от 65 до 77 лет), были подобны тем, которые наблюдались у молодых взрослых пациентов.

**Пациенты с поражением функции печени (индекс Чайлд-Пью 5-6):** после приема таблеток пациентами с поражением функции печени, вызванной алкогольным циррозом печени легкой степени, концентрации ризатроптана в плазме были подобны концентрациям, наблюдавшимся у молодых мужчин и женщин. Значительное увеличение AUC (50%) и Стах (25%) наблюдалось у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (индекс Чайлд-Пью7). Фармакокинетические параметры препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (индекс Чайлд-Пью7) не изучались.

**Пациенты с нарушением функции почек:** у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 10-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) значения AUC после приема таблеток ризатроптана не отличались от значений, полученных у здоровых пациентов. У пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), значения AUC ризатроптана были примерно на 44% выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Максимальная концентрация ризатроптана в плазме крови пациентов с разной степенью поражения почек была подобна максимальной концентрации у здоровых пациентов.

**Показания к применению**

• сильная головная боль у взрослых при приступах мигрени (с аурой или без ауры).

#### Способ применения/дозы

Ритазум не следует применять в профилактических целях. Таблетки не должны приниматься вместе с жидкостью.

Диспергируемые во рту таблетки могут применяться без жидкости, в том числе для профилактики тошноты и рвоты, сопровождающей прием пищи или таблеток с жидкостью. Таблетки не следует выдавливать из блистера. Таблетки Ритазум необходимо положить на язык, затем после ее растворения, проглотить.

**Влияние пищи:** прием препарата ритазум вместе с пищей задерживает время наступления эффекта от препарата приблизительно на 1 час.

**Взрослые старше 18 лет:** рекомендуемая доза 10 мг.

**Повторное применение:** промежуток между приемом двух доз должен составлять не менее 2-х часов; за 24 часа можно принять не более 2-х доз (2 таблетки по 10 мг).

• При головной боли, которая повторяется в течение следующих 24-х часов

Если головная боль появляется вновь, после купирования первого приступа мигрени, может быть принята повторная доза. Необходимо соблюдать указанные ограничения при приеме.

• При отсутствии ответа на прием первой дозы не следует принимать вторую дозу препарата для лечения того же самого приступа.

Некоторым пациентам рекомендуется принимать меньшую дозу препарата ритазум – 5мг, в частности:

• пациентам, принимающим пропранолол, прием ризатроптана необходимо отложить минимум на 2 часа после приема пропранолола;

• пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности;

• с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности.

**Дети и подростки младше 18 лет:** безопасность и эффективность ризатроптана не установлена у данной возрастной группы, препарат не рекомендуется к применению у детей и подростков младше 18 лет.

**Пациенты старше 65 лет:** безопасность и эффективность ризатроптана для пациентов старше 65 лет не изучалась.

#### Побочные действия

Классификация частоты развития нежелательных побочных эффектов при применении ризатроптана: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота не известна (не может быть установлена по имеющимся данным).

**Часто (>1/100 до <1/10):**

• гиперемия

• головокружение, сонливость, парестезии, головная боль, гипостезия, снижение умственной активности, бессонница

• сердцебиение

• дискомфорт в ротовоглоточной области

• тошнота, сухость во рту, рвота, диарея, диспепсия

• астения/усталость, боль в животе, груди

• скованность в различных участках тела, боль в шее, григидность.

**Нечасто (>1/1000 до <1/100):**

• дезориентация, нервозность

• астаксия, головокружение, дисгевзия/неприятный вкус,

• трепет, обмороки

• нечеткость зрения

• артериальная гипертензия, аритмия, изменения на ЭКГ, тахикардия

• приливы/вспышки

• одышка

• жажды

• зуд, крапивница, отек Квинке (отек лица, языка, глотки), сыпь, потливость

• региональная напряженность, мышечная слабость, лицевая боль, миалгия.

• хрипы.

**Часто не известна (не может быть установлена по имеющимся данным):**

• инсульт, серотониновый синдром

• ишемия миокарда или инфаркт (большинство из этих побочных реакций были зарегистрированы у пациентов, имеющих факторы риска развития ишемической болезни сердца), брадикардия

• аритмия

• ишемия периферических сосудов

• ишемический колит

• токсический эпидермальный некролиз.

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- одновременное применение с ингибиторами МАО или применение в течение двух недель после прекращения приема ингибиторов МАО
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- предшествующая транзиторная ишемическая атака или нарушение мозгового кровообращения
- умеренно тяжелая или тяжелая гипертензия
- коронарный атеросклероз, включая ишемическую болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе или диагностированная бессимптомная ишемия), наличие признаков и симптомов ишемической болезни сердца, стенокардия Принцметала
- заболевания периферических сосудов
- одновременное применение с эрготамином, производными алкалоидов спорыни (включая метисергид) или с другими агонистами рецепторов 5-HT1B/1D/1D
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная недостаточность, фенилкетонурия
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### Лекарственные взаимодействия

Эрготамин, его производные (включая метисергид), другие агонисты 5-HT1B/1D-рецепторов (суматроптан, золимитроптан, наратроптан): при одновременном приеме с ризатроптапом из-за аддитивного эффекта повышается риск спазма коронарных артерий и гипертензивного эффекта, такая комбинация противопоказана.

**Ингибиторы моноаминооксидазы:** ризатроптан метаболизируется преимущественно моноаминооксидазой подтипа «А» (MAO-A). Плазменные концентрации ризатроптана и его активного N-монодесметилметаболита повышались при одновременном приеме селективных обратимых ингибиторов MAO-A. Похожие или более выраженные эффекты ожидаются от неселективных обратимых (линезолид) или необратимых ингибиторов MAO. Из-за риска спазма коронарных артерий и гипертензивного эффекта назначение препарата Ритазум пациентам, принимающим ингибиторы MAO, противопоказано.

**Бета-блокаторы:** плазменная концентрация ризатроптана может повышаться при одновременном приеме пропранолола. Это повышение, вероятно связано с пресистемным метаболическим взаимодействием между двумя препаратами, поскольку MAO-A принимает участие в метаболизме как ризатроптана, так и пропранолола. Это взаимодействие приводит к повышению AUC и Cmax в среднем на 70-80 %. Пациенты, принимающие пропранолол, должны применять дозу препарата Ритазум 5 мг.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина:** наблюдались симптомы серотонинового синдрома (включая изменение психического состояния, вегетативную нестабильность и нервно-мышечные нарушения) после применения препаратов данных групп и триптанов.

Исследование in vitro показывает, что ризатроптан угнетает цитохром P450 2D6 (CYP 2D6). Данные клинического взаимодействия отсутствуют, но нужно учитывать возможные взаимодействия при назначении препарата Ритазум пациентам, принимающим препараты, которые метаболизируются CYP 2D6.

#### Особые указания

Препарат Ритазум можно назначать только пациентам с установленным диагнозом мигрени. Ритазум не следует назначать пациентам с базиллярной или гемиплегической мигренью. Также не следует принимать препарат для лечения атипичной головной боли, которая может быть связана с потенциально опасными медицинскими состояниями (острое нарушение мозгового кровообращения, разрыв аневризмы), при которых цереброваскулярная вазоконстрикция может ухудшить состояние.

Прием препарата Ритазум может вызвать преходящие симптомы, включая боль и чувство стеснения в груди, которые могут усиливаться и распространяться на горло. Если подобные симптомы дают основание заподозрить ишемическую болезнь сердца, нужно прекратить прием препарата Ритазум и провести необходимое обследование и лечение.

Как и другие агонисты 5-HT1B/1D-рецепторов, препарата Ритазум отмечались случаи коронарного васospазма, в редких случаях наблюдалась ишемия или инфаркт миокарда во время приема агонистов 5-HT1B/1D-рецепторов, в том числе ризатроптана. Не следует принимать одновременно с ризатроптапом другие агонисты 5-HT1B/1D-рецепторов (в том числе суматроптан).

Рекомендуется подождать не менее 6 часов после приема ризатроптана, прежде чем принимать препараты производных эрготамина (эрготамин, дигидроэрготамин или метисергид). После приема препарата эрготамина, ризатроптап следует принимать не ранее, чем через 24 часа.

**Серотониновый синдром (включая изменения психического состояния, вегетативную нестабильность и нервно-мышечные нарушения)** наблюдался при одновременном приеме с триптанами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (клинически оправдано, рекомендовано соответствующее обследование пациента, особенно в начале лечения, при увеличении дозы или при назначении другого серотонинергического препарата).

Побочные эффекты могут наблюдаться чаще при совместном приеме триптанов (агонистов 5-HT1B/1D-рецепторов) и препаратов зверобоя (*Hypericum perforatum*).

Необходимо учитывать потенциальное взаимодействие при назначении препарата Ритазум пациентам, принимающим препараты, которые метаболизируются CYP 2D6.

Пациенты, которые получают лечение триптанами, в том числе ризатроптапом возможно развитие анигионевротического отека (отек лица, языка, горла). При развитии отека языка или горла, пациенту следует немедленно обратиться к врачу для медицинского наблюдения/лечения до исчезновения данных симптомов. Следует немедленно прекратить применение препарата, при необходимости, показана коррекция лечения с назначением препарата другой фармакологической группы.

**Вспомогательные вещества**

Препаратор Ритазум содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной недостаточностью.

Препарат содержит аспартам - источник фенилаланина. Диспергируемая во рту таблетка ризатроптана 10 мг содержит 3,90 мг аспартама (фенилаланина). Фенилаланин противопоказан больным фенилкетонурией.

**Головная боль, вызванная частым применением препарата** Не следует злоупотреблять лекарственными препаратами от головной боли. Длительное применение любого обезболивающего препар