

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мигренипант, 75 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: римегепант.

Каждая таблетка содержит 75 мг римегепанта (в виде римегепанта сульфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, гладкие с обеих сторон.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мигренипант показан для купирования приступов мигрени с аурой и без ауры и профилактического лечения эпизодической мигрени у взрослых от 18 лет, имеющих не менее 4 приступов мигрени в месяц.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Купирование приступа мигрени

Рекомендуемая доза составляет 75 мг римегепанта по мере необходимости, один раз в день.

Профилактика мигрени

Рекомендуемая доза составляет 75 мг римегепанта через день.

Максимальная суточная доза составляет 75 мг римегепанта.

Другие лекарственные средства

При одновременном приеме с умеренными ингибиторами CYP3A4 или сильными ингибиторами Р-гликопротеина (Р-рр) (см. раздел 4.5) следует воздержаться от приема следующей дозы римегепанта в течение 48 часов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Опыт применения римегепанта у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничен.

Коррекция дозы не требуется, поскольку фармакокинетика римегепанта не зависит от возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек не требуется. Тяжелое нарушение функции почек приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) несвязанного римегепанта более чем в 2 раза, однако общее значение AUC увеличивалось менее чем на 50 % (см. раздел 5.2). Следует соблюдать осторожность при частом приеме препарата пациентами с тяжелыми нарушениями функции почек. Применение римегепанта не изучалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на диализе. Следует избегать прием римегепанта у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с легким (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени не требуется. Концентрация римегепанта в плазме крови (AUC несвязанного препарата) была значительно выше у пациентов с тяжелым (класс С по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени (см. раздел 5.2). Следует избегать прием римегепанта у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мигренипант у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетку препарата Мигренипант следует извлечь сухими руками из блистерной упаковки или флакона и поместить на язык или под язык, таблетка растворится во рту.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, не следует запивать жидкостью.

Препарат Мигренипант можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к римегепанту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности, включая одышку и сыпь, наблюдались менее чем у 1 % пациентов, получавших римегепант в клинических исследованиях (см. раздел 4.8). Реакции гиперчувствительности, в том числе серьезные, могут возникать через несколько дней после

приема препарата. При возникновении реакции гиперчувствительности прием римегепанта следует прекратить и начать соответствующую терапию.

Препарат Мигренипант не рекомендуется применять в следующих случаях:

- тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.2);
- терминальная стадия почечной недостаточности ($КК < 15$ мл/мин) (см. раздел 4.2);
- при одновременном приеме с сильными ингибиторами CYP3A4 (см. раздел 4.5);
- при одновременном приеме с сильными или умеренными индукторами CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Головная боль, вызванная чрезмерным употреблением лекарственных средств (абузусная головная боль)

Чрезмерное употребление любых видов лекарственных препаратов для лечения головной боли может усугубить ее. Если у пациента наблюдается или предполагается это состояние, следует обратиться за медицинской помощью и прекратить лечение. Данный диагноз следует подозревать у пациентов, которые испытывают частые или ежедневные головные боли, несмотря на (или вследствие) регулярного применения лекарственных препаратов для лечения мигрени.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Римегепант является субстратом CYP3A4, эффлюксных транспортеров P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (см. раздел 5.2).

Ингибиторы CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4 увеличивают концентрацию римегепанта в плазме крови. Не рекомендуется совместный прием римегепанта с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, с кларитромицином, итраконазолом, ритонавиром) (см. раздел 4.4). Совместный прием римегепанта с итраконазолом приводит к значительному увеличению экспозиции (концентрации в плазме) римегепанта (AUC – в 4 раза, максимальная концентрация (C_{max} в 1,5 раза).

Одновременный прием римегепанта с лекарственными препаратами, умеренно ингибирующими CYP3A4 (например, с дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом), может повышать экспозицию римегепанта. Одновременный прием римегепанта с флуконазолом приводит к повышению экспозиции римегепанта (AUC – в 1,8 раза) без существенного влияния на C_{max} . При одновременном приеме римегепанта с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, флуконазолом) следует избегать следующей дозы римегепанта в течение 48 часов (см. раздел 4.2).

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4 снижают концентрацию римегепанта в плазме крови. Не рекомендуется одновременный прием римегепанта с сильными индукторами CYP3A4 (например, с фенобарбиталом, рифампицином, зверобоем продырявленным (*Hypericum perforatum*)) или с умеренными индукторами CYP3A4 (например, с бозентаном, эфавирензом, модафинилом) (см. раздел 4.4). Эффект индукции CYP3A4 может длиться до 2 недель после прекращения приема сильного или умеренного индуктора CYP3A4. Одновременный прием римегепанта с рифампицином приводило к значительному снижению концентрации римегепанта (AUC снизилась на 80 %, а C_{max} – на 64 %), что может привести к снижению эффективности препарата.

Ингибиторы P-gp и BCRP

Ингибиторы эффлюксных транспортеров P-gp и BCRP могут повышать концентрацию римегепанта в плазме крови. Следует избегать приема следующей дозы римегепанта в течение 48 часов при одновременном приеме с сильными ингибиторами P-gp (например, с циклоспорином, верапамилом, хинидином) (см. раздел 4.2). Одновременный прием римегепанта с циклоспорином (мощным ингибитором P-gp и BCRP) или хинидином (селективным ингибитором P-gp) приводил к значительному и аналогичному увеличению экспозиции римегепанта (AUC и C_{max} – более чем на 50 %, но менее чем в 2 раза).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению римегепанта у беременных женщин. В ходе исследований на животных римегепант не вызывал смерть эмбрионов и не проявлял тератогенность при клинически значимых экспозициях препарата. Нежелательные эффекты на эмбриофетальное развитие (снижение массы тела плода и увеличение количества скелетных отклонений у крыс) после введения римегепанта во время беременности наблюдались только при экспозициях, ассоциируемых с развитием токсичности у матери (приблизительно в 200 раз превышающих экспозиции при клиническом применении) (см. раздел 5.3). В целях безопасности желательно избегать применения препарата Мигренипант во время беременности.

Лактация

В одноцентровом исследовании с участием 12 кормящих грудью женщин, получивших одну дозу римегепанта 75 мг, в грудном молоке наблюдались минимальные концентрации римегепанта. Согласно расчетам, относительная процентная доля дозы матери, передаваемая младенцу, составляет менее 1 %. Данные о влиянии на выработку грудного молока отсутствуют. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, клиническую необходимость применения препарата Мигренипант для матери и любые потенциальные нежелательные эффекты римегепанта или основного заболевания матери на младенца, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Влияние на фертильность человека не было изучено. Исследования на животных не выявили клинически значимого влияния на фертильность самок и самцов (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Мигренипант не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенной нежелательной реакцией была тошнота (при купировании приступа мигрени – 1,2 % и при профилактике мигрени – 1,4 %). Большинство реакций имели легкую или среднюю степени тяжести. Гиперчувствительность, включая одышку и выраженную сыпь, наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, получавших лечение римегепантом.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Список нежелательных реакций

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Купирование приступов мигрени		
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, включая одышку и выраженную сыпь	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто
Профилактика мигрени		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто

Долгосрочная безопасность

Долгосрочную безопасность римегепанта оценивали в двух открытых продленных исследованиях длительностью один год; 1662 пациента принимали римегепант в течение не менее 6 месяцев и 740 пациентов принимали римегепант в течение 12 месяцев для купирования приступов или для профилактического лечения мигрени.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

Гиперчувствительность, включая одышку и выраженную сыпь, наблюдалась менее чем у 1 % пациентов, принимавших римегепант в рамках клинических исследований. Реакции гиперчувствительности могут возникать через несколько дней после приема препарата, а также наблюдалась отсроченная серьезная гиперчувствительность.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а.

Телефон: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: gcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pharm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения
Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25.

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика
Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 10) 22 05 05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт применения римегепанта ограничен. О симптомах передозировки не сообщалось.

Лечение

В случае передозировки римегепантом проводится соответствующая симптоматическая терапия. Лечение передозировки римегепантом должно состоять из общих поддерживающих мер, включающих мониторинг жизненно важных показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Специфического антидота для лечения передозировки римегепантом не существует.

Маловероятно, что диализ в значительной степени повлияет на выведение римегепанта из организма из-за высокой степени его связывания с белками сыворотки крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; противомигренозные препараты; антагонисты CGRP (пептид, кодируемый геном кальцитонина).

Код АТХ: N02CD06

Механизм действия

Римегепант избирательно связывается с высоким сродством с рецептором человеческого кальцитонин-ген-связанного пептида (Calcitonin gene-related peptide — CGRP) и является антагонистом этого рецептора.

Связь между фармакодинамическим действием и механизмами, с помощью которых римегепант оказывает свои клинические эффекты, неизвестна.

Клиническая эффективность

Купирование приступов мигрени

Эффективность римегепанта при купировании приступов мигрени с аурой и без нее у взрослых изучалась в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (исследования 1–3). Пациентам было показано принимать римегепант при умеренной или сильной мигренозной боли. Лекарственные средства для экстренной помощи (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол и/или противорвотные средства) разрешалось принимать через 2 часа после начала лечения. Другие резервные лекарственные препараты, такие как триптаны, не разрешалось принимать в течение 48 часов после начала лечения. Примерно 14 % пациентов принимали профилактические лекарственные препараты от мигрени на исходном уровне. Ни один из пациентов в исследовании 1 не принимал профилактические лекарственные средства, воздействующие на CGRP.

Первичный анализ эффективности проводился у пациентов с мигренозной болью умеренной или сильной интенсивности. Под избавлением от боли считалось полное устранение головной боли умеренной или сильной интенсивности, а под избавлением от наиболее неприятного симптома считалось отсутствие симптома, который пациент считал самым неприятным (т. е. фотофобии, фонофобии или тошноты). Среди пациентов, озвучивших наиболее неприятный симптом, таким самым распространенным симптомом была фотофобия (54 %), следующими по распространенности были тошнота (28 %) и фонофобия (15 %).

В исследовании 1 процентная доля пациентов, достигших избавления от головной боли и наиболее неприятного симптома в течение 2 часов после приема однократной дозы, была статистически значимо выше у пациентов, принимавших римегепант, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (таблица 2). Кроме того, статистически значимые эффекты римегепанта по сравнению с плацебо были продемонстрированы и в отношении дополнительных конечных точек оценки эффективности: облегчение боли в течение 2 часов, продолжительное отсутствие боли в течение 2–48 часов, применение резервных препаратов в течение 24 часов и способность нормально функционировать через 2 часа после приема препарата. Облегчение боли определялось как уменьшение умеренной или сильной интенсивности мигренозной боли до легкой интенсивности, так и полное устранение боли. Опорные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования однократного приступа: исследования 2 и 3 проводились у пациентов с мигренью, которые получили одну лекарственную форму, биоэквивалентную 75 мг римегепанта.

Таблица 2. Конечные точки оценки эффективности в исследованиях купирования приступов мигрени

	Исследование 1		Исследование 2		Исследование 3	
	Римегепант 75 мг	Плацебо	Римегепант 75 мг	Плацебо	Римегепант 75 мг	Плацебо
Избавление от боли за 2 часа						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% пациентов с ответом на лечение	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Разница по сравнению с плацебо (%)	10,3		7,6		4,9	
p-значение		<0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
Избавление от ННС за 2 часа						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% пациентов с ответом на лечение	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Разница по сравнению с плацебо (%)	8,3		12,4		8,9	
p-значение		0,0009 ^a		<0,0001 ^a		0,0016 ^a
Облегчение боли за 2 часа						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% пациентов с ответом на лечение	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7

Разница по сравнению с плацебо	16,1		15,3		10,3	
p-значение		<0,0001 ^a		<0,0001 ^a		0,0006 ^a
Длительное отсутствие боли в течение 2–48 часов						
n/N*	90/669	37/682	53/537	32/535	63/543	39/541
% пациентов с ответом на лечение	13,5	5,4	9,9	6,0	11,6	7,2
Разница по сравнению с плацебо (%)	8,0		3,9		4,4	
p-значение		<0,0001 ^a		0,0181 ^б		0,0130 ^б

* n – количество пациентов с ответом на лечение / N – количество пациентов в этой группе терапии

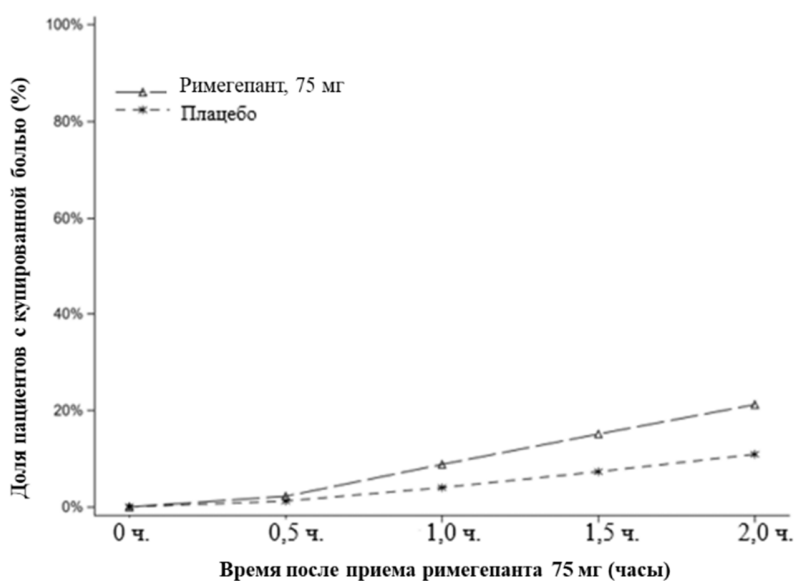
^a – значимое значение p в многоуровневой процедуре тестирования

^б – номинальное значение p в многоуровневой процедуре тестирования

ННС – наиболее неприятный симптом

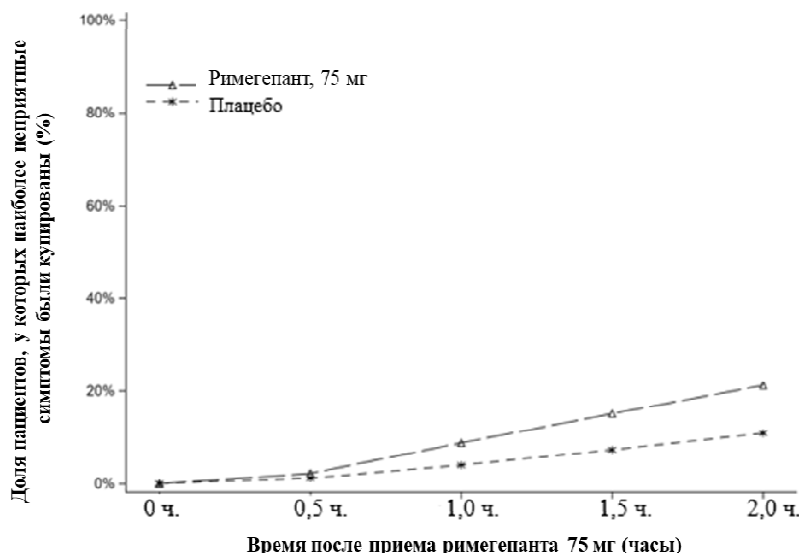
На рисунке 1 представлена доля пациентов в процентах, у которых приступ мигрени был купирован в течение 2 часов после приема препарата в исследовании 1.

Рисунок 1. Доля пациентов в процентах, у которых приступ мигрени был купирован в течение 2 часов в исследовании 1



На рисунке 2 представлена доля пациентов в процентах, у которых наиболее неприятные симптомы были купированы в течение 2 часов в исследовании 1.

Рисунок 2. Доля пациентов в процентах, у которых наиболее неприятные симптомы были купированы в течение 2 часов в исследовании 1



Частота возникновения фотофобии и фонофобии снижалась в течение 2 часов после приема римегепанта в дозе 75 мг в сравнении с плацебо во всех 3 исследованиях.

Профилактика мигрени

Эффективность римегепанта при профилактическом лечении мигрени оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (исследование 4).

Исследование 4 включало взрослых мужчин и женщин, страдающих мигренью в течение минимум 1 года (с аурой или без нее). У пациентов в анамнезе было от 4 до 18 приступов мигрени умеренной или сильной интенсивности за 4-недельный период в течение 12 недель до скринингового визита. Среднее количество дней, в которые у пациентов возникала головная боль, составило 10,9 дня за 28-дневный период наблюдения, включая в среднем 10,2 дня мигрени, до рандомизации в рамках исследования. В исследовании пациентам посредством рандомизации назначался прием римегепанта в дозе 75 мг (N = 373) или плацебо (N = 374) в течение периода до 12 недель. Пациентам дали указания принимать назначенный препарат 1 раз через день в течение 12-недельного периода лечения. При необходимости пациентам разрешалось применять другие препараты, используемые для купирования приступов мигрени (например, триптаны, НПВП, парацетамол, противорвотные препараты). На исходном уровне приблизительно 22 % пациентов принимали профилактические лекарственные препараты для лечения мигрени. Пациентам разрешалось продолжить участие в открытом расширенном исследовании в течение дополнительных 12 месяцев.

Первичной конечной точкой оценки эффективности в исследовании 4 было изменение среднего количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня по итогам 9-12 недель приема препарата в двойной слепой фазе. Вторичные конечные точки включали уменьшение, как минимум на 50 % количества дней мигрени умеренной или сильной интенсивности в месяц относительно исходного уровня.

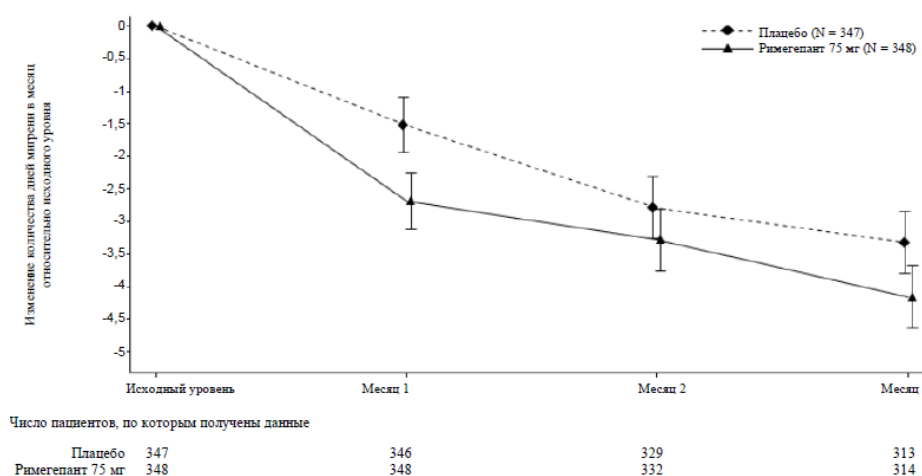
Прием римегепанта в дозе 75 мг через день продемонстрировал статистически значимые улучшения ключевых конечных точек оценки эффективности по сравнению с плацебо, как показано в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 3. Ключевые конечные точки оценки эффективности в исследовании 4

	Римегепант 75 мг через день	Плацебо через день
Количество дней мигрени в месяц по итогам недель 9–12	N=348	N=347
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-4,3	-3,5
Изменение по сравнению с плацебо	-0,8	
p-значение	0,010 ^a	
Уменьшение, как минимум на 50 % количества дней мигрени умеренной или сильной интенсивности в месяц по итогам недель 9–12	N=348	N=347
% пациентов с ответом	49,1	41,5
Разница по сравнению с плацебо	7,6	
p-значение	0,044 ^a	

^a Значимое значение p в многоуровневой процедуре тестирования

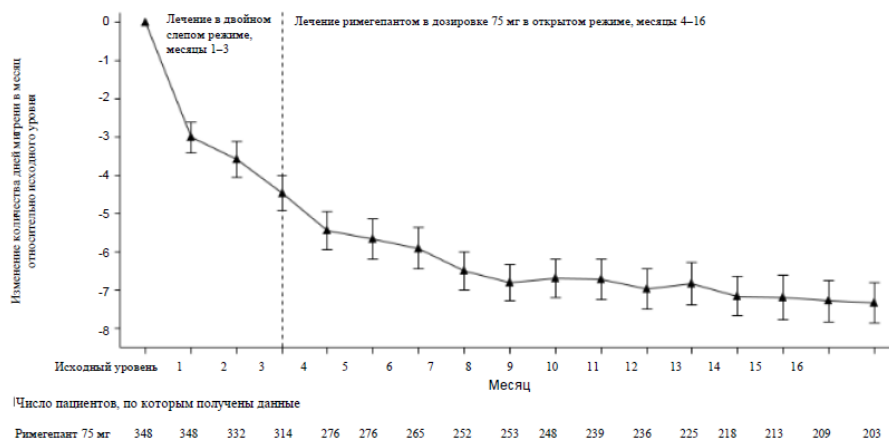
Рисунок 3. Изменение количества дней мигрени в месяц относительно исходного уровня в исследовании 4



Долгосрочная эффективность

Пациентам, участвовавшим в исследовании 4, предоставили возможность продолжить участие в открытом продленном исследовании в течение дополнительных 12 месяцев. Эффективность сохранялась в течение 1 года в открытом продленном исследовании, в котором пациенты принимали римегепант в дозе 75 мг через день, а также по мере необходимости вне графика приема препарата (рисунок 4). Из общего количества участников 203 пациента, которым был назначен римегепант, прошли весь 16-месячный период лечения. У этих пациентов общее среднее уменьшение количества дней мигрени в месяц, усредненного за 16-месячный период лечения, по сравнению с исходным уровнем составило 6,2 дня.

Рисунок 4. График изменения среднемесячного числа дней мигрени в течение периода наблюдения во время фаз двойного слепого режима (месяцы с 1 по 3) и открытого режима (месяцы с 4 по 16) относительно исходного уровня



5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь римегепант всасывается, достигая максимальной концентрации через 1,5 часа. После приема дозы 300 мг, превышающей терапевтическую, абсолютная пероральная биодоступность римегепанта составила приблизительно 64 %.

Влияние приема пищи

Время достижения максимальной концентрации римегепанта (T_{max}) после приема пищи увеличивалось на 1–1,5 часа в зависимости от уровня содержания жира в пище. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал C_{max} на 42–53 % и AUC на 32–38 %. Прием пищи с низким содержанием жиров снижал C_{max} на 36 % и AUC на 28 %. В исследованиях клинической безопасности и эффективности римегепант принимали независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения римегепанта в равновесном состоянии составляет 120 л. Связывание римегепанта с белками плазмы составляет около 96 %.

Биотрансформация

Римегепант преимущественно метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9.

Римегепант представляет собой основную форму (примерно 77 %), при этом в плазме не обнаруживаются его основные метаболиты (т. е. > 10 %).

На основании исследований *in vitro* римегепант не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или UGT1A1 в клинически значимых концентрациях. Однако римегепант вызывает слабое ингибирование CYP3A4, зависимое от времени. Римегепант не индуцирует CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 при клинически значимых концентрациях.

Элиминация

Период полувыведения римегепанта составляет около 11 часов у здоровых субъектов. После перорального приема [^{14}C]-римегепанта здоровыми мужчинами 78 % от общего объема

радиоактивно меченого вещества выводилось с калом и 24 % - с мочой. Римегепант в неизмененном виде является основным отдельным компонентом, выделяемым с калом (42 %) и мочой (51 %).

Транспортеры

In vitro римегепант является субстратом эффлюксных транспортеров P-gr и BCRP. Ингибиторы эффлюксных транспортеров P-gr и BCRP могут повышать концентрацию римегепанта в плазме (см. раздел 4.5).

Римегепант не является субстратом OATP1B1 или OATP1B3. Учитывая его низкий почечный клиренс, римегепант не оценивался как субстрат OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 или MATE2-K.

Римегепант не ингибирует P-gr, BCRP, OAT1 или MATE2-K в клинически значимых концентрациях. Он слабо ингибирует OATP1B1 и OAT3.

Римегепант является ингибитором OATP1B3, OCT2 и MATE1. Одновременный прием римегепанта с метформином, субстратом транспортера MATE1, не оказывал клинически значимого влияния ни на фармакокинетику метформина, ни на утилизацию глюкозы. Клинических лекарственных взаимодействий римегепанта с OATP1B3 или OCT2 при клинически значимых концентрациях не ожидается.

Линейность/нелинейность

После однократного перорального приема экспозиция римегепанта повышается более чем пропорционально дозе, что, по-видимому, связано с дозозависимым повышением биодоступности.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, масса тела, раса, этническая принадлежность

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетики римегепанта в зависимости от возраста, пола, расы/этнической принадлежности, массы тела, статуса мигрени или генотипа CYP2C9.

Печеночная недостаточность

В специальном клиническом исследовании, проведенном для сравнения фармакокинетики римегепанта у испытуемых с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени и у испытуемых с нормальной функцией печени (соответствующая контрольная группа здоровых добровольцев), экспозиция римегепанта (AUC несвязанного препарата) после приема однократной дозы 75 мг была в 3,89 раза выше у испытуемых с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Не наблюдалось клинически значимых различий в экспозиции римегепанта у испытуемых с легким (класс A по классификации Чайлд-Пью) и умеренным нарушением функции печени (класс B по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с испытуемыми с нормальной функцией печени.

Почечная недостаточность

В специальном клиническом исследовании, проведенном для сравнения фармакокинетики римегепанта у испытуемых с легким (расчетный клиренс креатинина [КК] 60–89 мл/мин), умеренным (КК 30–59 мл/мин) и тяжелым (КК 15–29 мл/мин) нарушением функции почек с фармакокинетикой римегепанта у испытуемых с нормальной функцией почек (соответствующая контрольная группа здоровых добровольцев), наблюдалось увеличение экспозиции римегепанта менее чем на 50 % после приема однократной дозы 75 мг. AUC несвязанного римегепанта была в

2,57 раза выше у испытуемых с тяжелым нарушением функции почек. Применение римегепанта не изучалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 15 мл/мин).

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе стандартных доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенности и токсического влияния на репродуктивную функцию и развитие потомства не было выявлено особой опасности римегепанта для человека.

Связанные с римегепантом эффекты при более высоких дозах, которые возникали в исследованиях многократных доз, включали липидоз печени у мышей и крыс, внутрисосудистый гемолиз у крыс и обезьян и рвоту у обезьян. Эти эффекты наблюдались только при экспозициях, которые считались в достаточной степени превышающими максимальную экспозицию у человека, что указывает на малую значимость для клинического применения (выше минимум в 12 раз [мыши] и минимум в 49 раз [крысы] в случае липидоза печени; выше минимум в 95 раз [крысы] и минимум 9 раз [обезьяны] в случае внутрисосудистого гемолиза и выше минимум в 37 раз в случае рвоты [обезьяны]).

В исследовании фертильности крыс связанные с римегепантом эффекты отмечались только при высокой дозе 150 мг/кг/день (снижение фертильности и повышение частоты предимплантационной гибели), которая вызывала токсичность у матери и экспозицию, минимум в 95 раз превышающее максимальную экспозицию у человека. Пероральный прием римегепанта в период органогенеза оказывал нежелательное воздействие на плод у крыс, но не у кроликов. У плодов крыс снижение массы тела и учащение случаев пороков развития наблюдались только при самой высокой дозе 300 мг/кг/день, которая вызывала токсичность у матери при экспозиции, приблизительно в 200 раз превышающей максимальную экспозицию у человека. Кроме того, римегепант не оказывал влияния на пренатальное и постнатальное развитие у крыс при дозах до 60 мг/кг/день (минимум в 24 раза выше максимальной степени воздействия у человека), а также на рост, развитие и репродуктивную функцию молодых крыс при дозах до 45 мг/кг/день (минимум в 14 раз выше максимальной экспозиции у человека).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

маннитол

кросповидон

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

ароматизатор ванильный

сукралоза

ментол

ароматизатор лимонный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 8 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/поливинилхлорида (OPA/ALU/PVC) и фольги алюминиевой.

По 8 таблеток вместе с силикагелем (1 контейнер из полиэтилена высокой плотности с силикагелем) и медицинской ватой во флакон из полиэтилена высокой плотности, запечатанный защитным диском из алюминиевой фольги и укупоренный крышкой из полипропилена, снабженной устройством для защиты от вскрытия флакона детьми.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки или 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская область, г. Воскресенск, ул. Московская, зд. 45, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503 01 92

Электронная почта: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская область, г. Воскресенск, ул. Московская, зд. 45, офис 4.

Телефон: + 7 (499) 503 01 92

Электронная почта: info@jodas.ru

Республика Беларусь

ЗАО «ДживаФарм»

220024, г. Минск, ул. Бабушкина, д. 13, к. 313.

Телефон: (+375 33) 917 49 05

Электронная почта: djivapharm@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70.

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: Primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133.

Телефон: +996 312 36 90 39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

Адрес: г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52.

Телефон: +3749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мигренипант доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).